

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015062964

Datum 8 juni 2015
Betreft Beoordeling uitbreiding indicatie dabigatran (Pradaxa®) bij VTE
Kenmerk Farma-3184294

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie

2015062964

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 14 november 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toets uit te voeren met betrekking tot dabigatran (Pradaxa®). Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Dabigatran is beschikbaar in de vorm van 75 mg, 110 mg en 150 mg harde capsules. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties en voor gebruik bij preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Hiervoor bestaan bijlage 2 voorwaarden.

Beoordeelde indicatie

Het betreft een verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden van dabigatran uit te breiden voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE): 'Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen'. De aanbevolen dosering is 300 mg (150 mg tweemaal daags).

Uitkomst beoordeling therapeutische waarde

Wanneer de gunstige effecten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten, rekening houdend met ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak, heeft dabigatran bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparinen gedurende 5 dagen en vervolgens vitamine K-antagonisten).

Uitkomst beoordeling kostenconsequentieraming

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran (Pradaxa®) bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen €0,4 en €1,3 miljoen per

jaar in 2017. Hierbij is rekening gehouden dat naast dabigatran ook rivaroxaban en apixaban inmiddels voor de hier beoordeelde indicatie VTE geregistreerd zijn. Om deze reden wordt er van uitgegaan dat dabigatran 1/3 van het marktaandeel van de NOACs zal krijgen, waarbij rekening gehouden wordt met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30% in het derde jaar, en 100% therapietrouw. Hierbij bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van NOACs en de specifieke verdeling van de markt onder de NOACs en is vanwege de confidentiële prijs van dabigatran met twee verschillende prijzen gerekend.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
8 juni 2015

Onze referentie
2015062964

Uitkomst beoordeling Farmaco-economische analyse

Zorginstituut Nederland concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabigatran bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen van voldoende methodologische kwaliteit is. Uit de verschillende gevoeligheidsanalyses blijkt dat de resultaten robuust zijn. De kritiepunten genoemd in het bijgevoegde rapport zullen naar verwachting de resultaten van de analyse niet substantieel beïnvloeden.

Advies

Dabigatran is met rivaroxaban en apixaban geclusterd op bijlage 1A in het cluster 0B01AXBO. Bij de beoordeling van dabigatran bij bovengenoemde indicatie is sprake van een therapeutische meerwaarde en de farmaco-economische analyse is van voldoende methodologische kwaliteit. Om deze reden adviseert het Zorginstituut u de nadere voorwaarden van dabigatran met de indicatie VTE uit te breiden en te formuleren zoals hieronder aangegeven bij punt c. Deze uitbreiding van nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

- a) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie, of
- b) met nonvalvulair atriumfibrilleren en één of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, of
- c) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport dabigatran
(Pradaxa®) bij de behandeling van
diepveneuze trombose DVT en longembolie
(PE) bij volwassenen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 29 mei 2015
Status definitief

Colofon

Zaaknummer	2014059157
Volgnummer	2015015536
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Auteurs	M.W. van der Linden, P. Pasman

Inhoud

Colofon

Samenvatting 5

1	Inleiding 7
1.1	Achtergrond 7
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek 9
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1	Zoekstrategie 13
2.2	Databases & websites 13
2.3	Selectiecriteria 13
3	Resultaten 15
3.1	Resultaten literatuursearch 15
3.2	Gunstige effecten 15
3.3	Ongunstige effecten 21
3.4	Ervaring 25
3.5	Toepasbaarheid 25
3.6	Gebruiksgemak 27
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde 27
4	Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29
4.1	Oud advies 29
4.2	Nieuw advies (aanvullingen <u>onderstreept</u>) 29
	Literatuur 31
	Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33
	Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 34
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 35

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van dabigatran bij de behandeling van diepveneuze trombose DVT. Dabigatran is daarbij vergeleken met vitamine K antagonist op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat dabigatran bij patiënten met veneuze trombo-embolie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaardtherapie (laagmoleculairgewicht heparinen gedurende 5 dagen en vitamine K-antagonisten).

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van dabigatran.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Bij het ontstaan van diepveneuze trombose (DVT) spelen drie factoren een rol (trias van Virchow): stasis in de bloedstroom, verandering van de bloedsamenstelling en beschadiging van de vaatwand.¹ Diepveneuze trombose is de vorming van een stolsel in een diepliggende ader in bijvoorbeeld een been, meestal in de kuitvenen. Wanneer dit stolsel los raakt en een longslagader blokkeert, is er sprake van longembolie. De meeste stolsels geven echter geen symptomen en verdwijnen spontaan. In sommige gevallen, als belangrijke bloedvaten worden geblokkeerd, kan dit echter fataal zijn. Als de trombose beperkt blijft tot de venen in de kuit, is het risico laag.

Algemene risicofactoren voor het ontstaan van DVT zijn operatie, trauma, immobilisatie, zwangerschap en kraambed, orale anticonceptie en hormonale suppletiebehandeling, adipositas, varicosis en eerder doorgemaakte DVT of longembolie. Erfelijke risicofactoren kunnen een rol spelen. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op DVT, zoals acute interne ziekten, hartfalen, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie en het nefrotisch syndroom. Toenemende leeftijd is een onafhankelijke risicofactor.²

1.1.2 *Symptomen*

Het vermoeden van diepveneuze trombose berust meestal op een pijnlijke en/of gezwollen (onder)been dat soms rood verkleurd is. Slechts een deel (< 35%) van de symptomatische patiënten met DVT presenteert zich met de klassieke klachten van een warm gezwollen been, dat lokaal drukkijnlijk is.² Een longembolie ontstaat als er een stolsel losbreekt en via het hart een longarterie bereikt en deze vervolgens afsluit. Een longembolie kan (sub)acute kortademigheid geven, pijn bij de ademhaling, tachypneu en tachycardie, al is de presentatie nogal eens atypisch. Longembolieën zijn soms fataal; bij ambulante, onbehandelde patiënten naar schatting 5%.¹

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

De incidentie van gediagnosticeerde diepveneuze trombose (DVT) wordt geschat op 1 per 1000 patiëntjaren.^{1,3} In Nederland komt dat neer op ongeveer 16.000 tot 20.000 gevallen per jaar. Het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en de incidentie neemt toe met de leeftijd.^{1,3} In 2010 stonden circa 31.000 patiënten onder controle van de Nederlandse trombosediensten voor de indicatie DVT.²

Na een eenmaal doorgemaakte trombose is de kans op herhaling vrij groot. Een recidief trombose treedt op bij ongeveer 7% van de patiënten per jaar. Bij een kwart tot een derde van de patiënten met een eerste DVT of longembolie ontstaat binnen acht jaar een recidief, waarbij het in 20% van de episoden een longembolie betreft.

De incidentie van longembolieën in Nederland is niet bekend. Op basis van een enquête onder Nederlandse longartsen en internisten wordt de gesteld dat bij 2,6 patiënten per 1000 inwoners per jaar in Nederland wordt gedacht aan longembolie. Van de patiënten die werden onderzocht in verband met deze verdenking, bleek circa 30% daadwerkelijk een longembolie te hebben.

1.1.4 Ernst

De ernst van veneuze trombo-embolie wordt vooral bepaald door de kans van 0,2-5% op sterfte door longembolie² en door de kans van 25-50% op het krijgen van chronische klachten van oedeem, teleangiëctasieën, varices en veneuze ulcera aan de benen (posttrombotisch syndroom). Patiënten die worden behandeld vanwege een longembolie hebben een viermaal grotere kans om te overlijden (1,7% versus 0,4%) door recidief van een veneuze trombo-embolie in het jaar na diagnosestelling.⁴ Bloedingen kunnen optreden als bijwerking van behandeling (zie aldaar).

1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling^{1,5}

Het doel van de behandeling van DVT is om uitbreiding van de trombose en longembolieën te voorkomen en de kans op ontwikkeling van het posttrombotisch syndroom te verkleinen.¹ Als patiënten met een veneuze trombo-embolie zorgvuldig worden onderzocht, blijkt dat de meerderheid van de patiënten met een proximaal gelokaliseerd trombosebeen ook een longembolie heeft (symptomatisch dan wel asymptomatisch) en omgekeerd.

Aanbevelingen over het starten met laag-moleculairgewicht-heparine en vitamine K antagonist zijn grotendeels gebaseerd op onderzoeksbevindingen bij patiënten met diepveneuze trombose.

Dezelfde dag wordt gestart met subcutane injecties laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) voor de initiële behandeling. Deze moet tenminste vijf dagen worden gecontinueerd en kan worden gestaakt als de INR ('International normalized ratio') stabiel en gedurende twee dagen >2,0 is. De INR streefwaarde is 2,5.

Gelijktijdig met LMWH wordt begonnen met een coumarin derivaat (Vitamine K-antagonist zoals acenocoumarol of fenprocoumon) voor de lange termijnbehandeling.

Vitamine K-antagonisten

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. In de praktijk wordt acenocoumarol het meest voorgeschreven. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit middel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, nadat enkele dagen een oplaaddosis is gegeven, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). De NHG standaard en CBO richtlijn adviseren een INR tussen 2,0 en 3,0. Indien de INR waarde onder het streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen deze INR waarden te blijven.

Therapeutische range en streefwaarden in Nederland

Mede op basis van de CBO richtlijn zijn de streefwaarden voor de vitamine K-antagonisten door de Nederlandse trombosediensten aangepast. De ondergrens van het streefgebied is op grond van het feit dat de INR niet onder de ondergrens van de therapeutische range mag vallen 0,5 INR hoger ingesteld. De bovengrens van zowel streefgebied als therapeutische range is eveneens 0,5 INR hoger gesteld omdat er enerzijds anders een zeer smalle therapeutische range zou ontstaan en anderzijds er een marge in de hoogte van de INR is alvorens het risico van bloedingen belangrijk toeneemt. Door de ondergrens van de streefwaarden kunstmatig iets te verhogen tot 2,5 wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd.⁶ Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat tenminste 70% van de patiënten een INR binnen de

therapeutische range moeten hebben. De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.

Internationaal is, bij de behandeling met warfarine, het INR streefgebied 2,0-3,0.⁷ In klinische studies wordt de tijd binnen de therapeutische range (TTR) gerapporteerd voor een INR-range van 2,0-3,0.

1.1.6 *Dabigatran (Pradaxa®) 150 mg harde capsules*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

'Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen' .

Omdat DVT en PE eenzelfde pathofysiologie hebben, worden ze vaak samen aangeduid met het overkoepelende begrip 'veneuze trombo-embolie' (VTE).¹

Dabigatran is daarnaast geregistreerd voor 'Primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na electieve totale heup- of knie vervangende operaties' en voor 'Preventie van beroerte of systemische embolieën bij volwassenen met non-valvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren'.

1.1.6.2 Dosering

300 mg per dag (150 mg tweemaal daags)

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Dabigatran etexilaat, een prodrug, wordt omgezet in het werkzame dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en de lever. Dabigatran is een directe remmer van trombine. Via verminderde omzetting van fibrinogeen naar fibrine voorkomt dit het ontstaan van trombi. Dabigatran remt ook vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

1.1.6.4 Bijzonderheden

Farmacotherapeutische beoordeling in het kader van een aanvraag voor uitbreiding van de Nadere voorwaarden op Bijlage 2 Rzv voor dabigatran etexilaat, dat is opgenomen op Bijlage 1A Rzv.

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van dabigatran (Pradaxa®) bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) vergeleken met standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparinen en vitamine K-antagonisten)?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

De groep voor wie dabigatran bij de hier beoordeelde indicatie is bedoeld, is onderzocht in de belangrijkste registratiestudies.⁸ Dit waren patiënten met acute, symptomatische, objectief bevestigde proximale diepveneuze trombose in de benen (inclusief V. cava inferior) of longembolie, die in aanmerking kwamen voor 6 maanden antistollingstherapie. Daarnaast zijn in het kader van de registratie patiënten onderzocht, die 3-12 maanden waren behandeld met antistolling (hetzij met een geregistreerd anticoagulans hetzij in het kader van een fase III studie) en die vanwege een verhoogd risico op recidief veneuze trombo-embolie in aanmerking kwamen voor verlengde profylactische behandeling. Ook deze patiënten hadden symptomatische objectief bevestigde proximale DVT in de benen of longembolie.

1.2.3 *Interventie*

Tweemaal daags dabigatran 150 mg oraal in vaste dosis volgens protocol gedurende 6 maanden (studies RE-COVER 1160.53 en RE-COVER II 1160.46) dan wel 6 tot 36 maanden (studies RE-SONATE 1160.63 en RE-MEDY 1160.47).⁸

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Dabigatran wordt vergeleken met de standaard behandeling voor VTE die bestaat uit subcutaan LMWH gedurende tenminste 5 dagen en een cumarinederivaat (vitamine K-antagonist) voor langdurige behandeling conform de richtlijnen beschreven onder 1.1.5 'Standaardbehandeling/vergelijkende behandeling'.

Van de LMWH's¹ worden in Nederland vooral nadroparine en dalteparine gebruikt en in mindere mate enoxaparine en tinzaparine (www.gipdatabank.nl). Wereldwijd is enoxaparine de meest gebruikte LMWH in de praktijk en in onderzoeken. In dit rapport is ervan uitgegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere LMWH's. Dit is in lijn met eerdere beoordelingen van CFH/CVZ over dabigatran¹¹ en rivaroxaban¹²⁻¹⁴.

Als vitamine K-antagonisten komen acenocoumarol of fenprocoumon in aanmerking als eerste keus behandeling. In de praktijk wordt (afhankelijk van afspraken met o.a. de trombosedienst) meestal acenocoumarol voorgeschreven. In de meeste studies wordt warfarine gebruikt, dat niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Warfarine is echter vergelijkbaar effectief als de coumarinederivaten, mits de INR-waarden overeenkomen. Als resultaten van de registratiestudies geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie, dan is het acceptabel om dabigatran te vergelijken met warfarine.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Volgens de richtlijn van de CHMP 'Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients' uit 2006/(actualisatie 2008)¹⁵ is de adequate primaire uitkomstmaat voor superioriteits- en non-inferioriteitsonderzoeken naar tromboseprofylaxe (confirmatory trial) een samengestelde uitkomstmaat met:

- bevestigde proximale diepveneuze trombose (DVT),
- bevestigde symptomatische (in non-inferioriteitsonderzoek) niet-fatale long embolie (PE) en
- overlijden door veneuze trombo-embolie (in non-inferioriteitsonderzoek) of overlijden ongeacht de doodsoorzaak (in superioriteitsonderzoek).

In de RE-COVER en RE-COVER II studies was het primaire eindpunt de combinatie van recidiverende symptomatische DVT en/of PE en gerelateerde sterfgevallen binnen de behandelperiode van 6 maanden, wat overeenkomt met de CHMP richtlijn.

Voor de definitie van majeure (=ernstige) bloeding (major bleeding events of MBE's) werden de aanbevelingen gevolgd van de EMA in navolging van de International Society on Thrombosis and Haemostasis¹⁶. Een bloeding werd geclassificeerd als MBE als deze voldeed aan ten minste een van de volgende criteria:

- fatale bloeding
- symptomatische bloeding in een kritisch gebied of orgaan, zoals intracranieel, intraspinaal, intraoculair, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal of intramusculair met compartimentsyndroom. (Alleen bloedingen in een kritisch gebied of orgaan met symptomatische klinische presentatie werden geclassificeerd als MBE)
- bloedingen die leiden tot verlaging van de hemoglobineconcentratie met 20 g/l

¹ Fondaparinux, een alternatief voor LMWH, is alleen geregistreerd voor de profylaxe van DVT bij een belangrijke orthopedische ingreep aan de onderste ledematen, zoals een operatie vanwege gebroken heup, grote knieoperatie of heupvervangende operatie. Tegen deze selectieve factor Xa-remmer is geen specifiek antidotum beschikbaar.^{9,10}

(overeenkomend met 1,24 mmol/l of meer) of die een bloedtransfusie met 2 of meer eenheden volbloed of rode bloedcellen noodzakelijk maken.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Bij acute DVT of PE doet de Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose alleen de aanbeveling dat de initiële behandeling met heparine, bij voorkeur LMWH's, ten minste vijf dagen moet duren en kan worden gestaakt indien de INR stabiel is en gedurende 2 dagen boven de 2,0.²

Voor lange termijn behandeling met VKA doet de richtlijn diverse aanbevelingen zoals behandelduren van 3- 6 maanden of soms een jaar, afhankelijk van risicofactoren en onderliggende aandoeningen (tijdelijke risicofactor zoals operatie, recent trauma, immobilisatie; eerste of recidief VTE, antifosfolipiden-antistoffen enz.) Het is niet zeker hoe lang patiënten na een recidief VTE moeten worden doorbehandeld en er bestaat een neiging om levenslang door te behandelen maar daarvoor is geen bewijs (p. 114 richtlijn).

De richtlijn doet dus geen definitieve uitspraken over de optimale behandelduur, maar een follow-up periode van minimaal 6 maanden lijkt op basis van bovenstaande overwegingen adequaat.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

De therapeutische waarde van een geneesmiddel wordt per indicatie allereerst bepaald door de balans tussen de *gunstige en ongunstige effecten* van het geneesmiddel ten opzichte van die van de standaard- of gebruikelijke behandeling. Een uitspraak over de therapeutische waarde heeft een beperktere waarde naarmate er minder gegevens over klinisch relevante uitkomstmaten beschikbaar zijn en er nog onvoldoende ervaring is om belangrijke zeldzame bijwerkingen aan het licht te kunnen brengen. Bij een vergelijkbare balans tussen gunstige en ongunstige effecten kunnen de overige beoordelingscriteria (*toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak*) een rol spelen, voor zover deze tot uiting komen in de gunstige en/of ongunstige effecten. De kosten spelen bij de vaststelling van de therapeutische waarde geen rol.

De gouden standaard voor vaststelling van de gunstige effecten van een behandeling is het gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende onderzoek. Zie ook www.zorginstituutnederland.nl (zoeken naar 'Criteria voor beoordeling therapeutische waarde').

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)¹⁷ van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)⁸ van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: dabigatran AND venous thromboembolism AND ((initial treatment) OR (acute treatment)) AND ((vitamin K antagonist) OR (warfarin)). Dit leverde geen nieuwe trials op.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van 24-10-2014 tot 09-02-2015

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent diepveneuze trombose DVT:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)
De Hart & Vaatgroep/ NPCF

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor diepveneuze trombose DVT:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)
Kwaliteitskoepel Medisch Specialisten (KMS)/ Orde Medisch Specialisten (OMS):

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Gerandomiseerde klinische trials en systematische reviews/meta-analysen
Fase III studies tenzij er alleen fase II onderzoek beschikbaar was (hier niet aan de orde)

Verder selectie op basis van PICO:

Populatie: patiënten met VTE (DVT en/of PE)

Interventie: dabigatran

Comparator: laag-moleculair-gewicht heparinen in combinatie met vitamine-K antagonist (LMWH/VKA); of warfarine.

Outcome: effectiviteit t.a.v. (recidief) trombo-embolische gebeurtenissen en veiligheid, in het bijzonder bloedingen en cardiovasculaire gebeurtenissen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 4 studies geïnccludeerd op basis van het dossier en de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

De belangrijkste kenmerken van de fase III onderzoeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van dabigatran bij behandeling en recidiefpreventie van diepveneuze trombose (DVT) en/of longembolie (PE) (veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassenen zijn samengevat in Bijlage 1. Er zijn twee fase III studies verricht naar de initiële (acute) behandeling (RE-COVER I en II) en twee fase III studies naar onderhoudsbehandeling (RE-MEDY en RE-SONATE).

Initiële behandeling: RE-COVER I en II

De initiële (acute) behandeling van patiënten met DVT en/of PE met dabigatran 150 mg tweemaal daags gedurende 6 maanden is onderzocht in de dubbelblinde ('double-dummy') gerandomiseerde fase III onderzoeken RE-COVER I (Schulman et al., 2009¹⁸, studie 1160.53⁸) en RE-COVER-II (Schulman et al., 2014¹⁹, studie 1160.46⁸). Het werd onethisch bevonden om placebo als controlebehandeling te kiezen, vanwege de levensbedreigende consequenties van het achterwege blijven van behandeling met actieve medicatie. De RE-COVER I en II onderzoeken waren opgezet als 'non-inferioriteit' onderzoeken. Vanwege de identieke opzet zijn ook de samengevoegde (gepoolde) studies gepubliceerd.^{8,19} De statistische marges voor non-inferioriteit konden niet berekend worden op basis van eerder placebo-gecontroleerd onderzoek, want de comparator in eerder onderzoek was steeds warfarine. Daarom is gekozen voor een (conservatieve) schatting van de non-inferioriteitsmarges op basis van de effecten van lange-termijn behandeling met warfarine versus korte-termijn behandeling met warfarine.

Onderzochte patiënten (≥ 18 jaar) hadden acute symptomatische unilaterale of bilaterale diepveneuze trombose (DVT) van het been met aandoening van de proximale venen, en/of acute symptomatische longembolie (PE), bevestigd met objectieve klinische tests, voor wie de onderzoeker ten minste 6 maanden antistollingsbehandeling aangewezen achtte.

De initiële parenterale antistollingsbehandeling gedurende gemiddeld 10 dagen bestond uit laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) (89-91%), ongefractioneerde heparine (11-13%) of fondaparinux (3-4%). Behandeling met dabigatran in een vaste dosis (tweemaal 150 mg per dag) werd vergeleken met warfarine in een dosis die was aangepast om de International Normalized Ratio (INR) waarde tussen 2,0 en 3,0 te houden.

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt, bestaande uit recidief veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (VTE) en aan VTE gerelateerde sterfte. Secundaire uitkomstmaten waren het optreden van symptomatische diepveneuze trombose (DVT), symptomatische niet-fatale longembolie (PE), aan VTE

gerelateerde sterfte en totale sterfte. De diagnose DVT werd bevestigd ofwel bij autopsie, ofwel met beeldvorming (echografie of venografie met röntgen-contrast). Longembolie (PE) werd bevestigd bij autopsie of beeldvorming (spiraal-computer tomografie, ventilatie-perfusiescan of invasieve longangiografie met röntgen-contrast).

Van de 5.107 gerandomiseerde en met minimaal 1 dosis studiemedicatie behandelde patiënten in de studies RE-COVER I en RE-COVER II (gepoolde analyse) hebben 757 (15%) patiënten voortijdig de behandeling met studiemedicatie gestaakt. Belangrijkste redenen hiervoor waren: bijwerkingen (dabigatran: 9%, warfarine 8%) waaronder verergering van de ziekte (dabigatran: 3%, warfarine, 2%) weigering van de patiënt (dabigatran: 3%, warfarine: 3%) en afwijkingen van het studieprotocol (dabigatran: 2%, warfarine: 3%).

De karakteristieken van de patiënten in RE-COVER I lieten geen wezenlijke verschillen zien tussen de groepen op leeftijd (gem. 55 jaar), geslacht (41-42% vrouw), etniciteit (95% wit), Body Mass Index (gem. 28-29), creatinine klaring (gemiddeld 105 ml/min), type VTE (69% alleen DVT, 21% alleen PE), kanker (gem. 5%), voorgeschiedenis van VTE (25-26%), soort antistolling (90-91% LMWH), en tijdsduur van blootstelling aan studiemedicatie (gem. 164 dagen). In de RE-COVER II studie en in de gepoolde analyse waren deze karakteristieken vergelijkbaar.

De resultaten van RE-COVER I, RE-COVER II en de gepoolde analyse zijn samengevat in tabel 1A. Voor dabigatran en warfarine werden op het samengestelde primaire eindpunt, VTE en VTE gerelateerde sterfte, in beide studies en in de gepoolde analyse vergelijkbare effecten gezien. De hazard ratios en 95% betrouwbaarheidsintervallen waren zodanig dat sprake was van non-inferioriteit (zie tabel 1a). Dit gold ook voor de effecten op het primaire eindpunt, uitgedrukt als risicoverschillen (data niet in de tabel opgenomen). Op de secundaire eindpunten werden voor dabigatran en warfarine geen significant verschillende uitkomsten gezien.

In vooraf gedefinieerde subgroepen waren de effecten vergelijkbaar als in de totale groep.

Preventie van recidief VTE: RE-MEDY en RE-SONATE^{8,20}

De preventie van recidief VTE bij patiënten die al antistollingsbehandeling ondergaan is onderzocht in de fase III studies RE-MEDY en RE-SONATE die gezamenlijk in één artikel zijn gepubliceerd (Schulman et al., 2013²⁰).

Het onderzoek 1160.47 ('RE-MEDY') was opgezet om aan te tonen dat dabigatran non-inferieur was aan warfarine bij het voorkómen van recidief VTE (inclusief sterfte gerelateerd aan VTE). Dit werd onderzocht bij patiënten met objectief vastgesteld symptomatische DVT of PE die na de behandeling met een VKA of dabigatran een verhoogd risico op recidief VTE hadden, volgens beoordeling van de plaatselijke onderzoeker.²⁰ In dit dubbelblinde, dubbel 'dummy' gerandomiseerde non-inferioriteitsonderzoek zijn 2.918 patiënten met acute symptomatische proximale DVT of PE onderzocht (2.866 gerandomiseerd) die voorafgaand antistollingsbehandeling hadden ondergaan gedurende 3 tot 12 maanden, of die in de dabigatran-arm hadden deelgenomen aan de onderzoeken 1160.53 of 1160.46 (RE-COVER-I of -II). De inclusiecriteria kwamen overeen met aan die van de RE-COVER -I en -II onderzoeken met daarnaast het criterium 'beschouwd als verhoogd risico op recidief VTE'.⁸

Behandeling met dabigatran in een vaste dosis (tweemaal 150 mg per dag) werd vergeleken met warfarine in een dosis die was aangepast om de International

Normalized Ratio (INR) waarde tussen 2,0 en 3,0 te houden.

De marge voor non-inferioriteit werd gesteld op een risicoverschil van 2,8 procentpunten na 18 maanden dan wel een hazard ratio van 2,85. Deze criteria waren gebaseerd op een meta-analyse van 4 eerdere trials met langetermijn antistollingsbehandeling, zoals toegelicht in de (online) Supplementary appendix bij de publicatie.²⁰ Naast dubbel-dummy procedures voor de studiemedicatie werden de INR metingen geblindeerd middels een 'sham' procedure.

In het RE-MEDY onderzoek werden dezelfde primaire en secundaire uitkomstmaten gebruikt als in de RE-COVER-I en -II onderzoeken.

In het onderzoek 1160.63 ('RE-SONATE') werd de secundaire preventie van recidief VTE onderzocht. In dit dubbel-dummy gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoek werden 1.353 patiënten met acute symptomatische proximale DVT van het been en/of acute symptomatische PE, die 6-18 maanden behandeld waren geweest met antistollingsbehandeling (VKA of studiemedicatie in RE-COVER I), gerandomiseerd. Behandeling met dabigatran in een vaste dosis (tweemaal 150 mg per dag) werd vergeleken met placebo, gedurende 6 maanden, met daarna een follow-up en extensiefase van totaal 12 maanden. Van hen staakte 12,7% voortijdig de studiemedicatie (dabigatran: 10,4%, placebo: 15,0%), vooral vanwege bijwerkingen en verergering van de ziekte (symptomatische DVT of PE).

De primaire uitkomstmaat was symptomatische DVT of PE of sterfte die niet aan een oorzaak kan worden toegeschreven en waarbij PE niet kan worden uitgesloten (niet verklaarde sterfte). Secundaire eindpunten waren:

- de samengestelde maat recidief VTE (=symptomatische DVT, symptomatische non-fatale en fatale PE) zonder onverklaarde sterfte;
- de individuele componenten van het primaire eindpunt, nl. symptomatische DVT, symptomatische PE en onverklaarde sterfte.

De belangrijkste resultaten van de RE-MEDY en RE-SONATE studies zijn samengevat in tabel 1B. Vervolgbehandeling met dabigatran gedurende 18 maanden, bij patiënten met verhoogd risico die al 3-12 maanden antistollingbehandeling ondergingen, was non-inferieur aan warfarine op de uitkomst VTE/VTE gerelateerde sterfte. Op secundaire uitkomstmaten werden geen significante verschillen in effectiviteit gezien. Vervolgbehandeling met dabigatran gedurende 6 maanden, bij patiënten die al 6-18 maanden antistollingsbehandeling ondergingen, was significant effectiever dan placebo op de uitkomst VTE/niet verklaarde sterfte.

Effectiviteit van dabigatran en warfarine opgesplitst in strata van TTR

In de gepoolde dataset (RE-COVER -I en -II) ondergingen de 2.468 patiënten in de warfarine-arm gemiddeld 1,9 INR metingen per maand. Een INR tussen 2,0 en 3,0 werd beschouwd als binnen de therapeutische range. De gemiddelde tijd-in-therapeutische-range (TTR) in de gepoolde dataset bedroeg dan 58% (mediaan 60%). Uitgaande van een INR range 1,8-3,2 was de algehele gemiddelde TTR 72,9% (mediaan 77,2%) en uitgaande van een INR range 1,5-4,0 was de TTR gem. 90,6% (mediaan 96,2%).

Uitgaande van een therapeutische INR-range van 2,0 tot 3,0, was de TTR als volgt verdeeld: TTR <45%: n=657 (26,6%), TTR 45-62%: n=641 (26,0%), TTR 62-75%: n=574 (23,3%), TTR >75%: n=596 (24,1%). Deze percentages fluctueerden naar gelang de behandelduur.

In Nederland zijn patiënten onder langdurige antistollingsbehandeling in de praktijk maximaal 70 – 80% van de tijd binnen de therapeutische range ingesteld (Samenvatting medische jaarverslagen van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT), 2004). In 10 – 20% van de tijd is de INR lager dan de therapeutische range en in slechts 6,5% onder de grens van 2,0. (Cijfers 2004, CBO Richtlijn pagina 117)⁵. De TTR (INR 2,5-3,5) van short term patiënten (behandeling tot 6 maanden) in Nederland is volgens de Federatie Nederlandse Trombosediensten (FNT) 57%. Als we de gemiddelde TTR in de registratiestudies proberen te vergelijken met die in Nederland dan lijken de Nederlandse patiënten vergelijkbaar ingesteld met de onderzochte patiënten in RE-COVER-I en -II, voor zover een vergelijking met de beschikbare gegevens mogelijk is (TTR 2,0-3,5 maximaal 70-80% versus mediane TTR 1,8-3,2 77% en mediane TTR 2,5-3,5 van 57% versus mediane TTR 2,0-3,0 van 60%).

Meta-analysen

De resultaten van de fase III onderzoeken met dabigatran zijn in diverse meta-analysen beschreven. De opzet van beide meta-analysen was vooral om de onderzoeksresultaten met diverse NOACs (rivaroxaban, apixaban en edoxaban) versus VKA's te beschrijven, niet alleen die met dabigatran versus VKA's. In plaats van de term NOACs wordt vaak ook de afkorting DOACs (Direct werkende Orale Anti- Coagulantia) gebruikt. Met betrekking tot dabigatran is in de meta-analyse van Van der Hulle et al., 2014, alleen de reeds beschreven RE-COVER-I beschreven.²¹ Deze meta-analyse herhaalt dus, voor wat betreft gunstige effecten met dabigatran, de hier beschreven uitkomsten (zie tabel 1). In de meta-analyse van Van Es et al, zijn resultaten met dabigatran in de hier reeds beschreven RE- COVER-1 en RE-COVER-2 studies nog eens weergegeven (zie tabel 1).^{21,22}

In de meta-analysen was de effectiviteit van DOACs ook onderling vergelijkbaar²³⁻²⁵.

Tabel 1A: Gunstige effecten van dabigatran vergeleken met VKA bij patiënten met VTE na 6 maanden behandeling (RE-COVER I^{8,18,21,22}, RE-COVER II^{8,19,22} en gepoolde analyse^{8,19})

eindpunt	1160.53 RE-COVER I ^{8,18,21,22}			1160.46 RE-COVER II ^{8,19,22}			gepoolde analyse (RE-COVER I en II) ^{8,19}		
	dabigatran (n=1.274)	warfarine (n=1.265)	HR [95% BI]	dabigatran (n=1.279)	warfarine (n=1.289)	HR [95% BI]	dabigatran (n=2.553)	warfarine (n=2.554)	HR [95% BI]
VTE en VTE gerelateerde sterfte (<i>primair</i>)	30 (2,4%)	27 (2,1%)	1,10 [0,65 - 1,84]*	30 (2,4%)	28 (2,2%)	1,08 [0,64 - 1,80]*	60 (2,4%)	55 (2,2%)	1,09 [0,76 - 1,57]*
symptomatische DVT	16 (1,3%)	18 (1,4%)	0,87 [0,44 - 1,71]	25 (2,0%)	17 (1,3%)	1,65 [0,90 - 3,01]	40 (1,6%)	34 (1,3%)	
symptomatische niet-fatale PE	13 (1,0%)	7 (0,6%)	1,85 [0,74 - 4,64]	7 (0,6%)	13 (1,0%)	0,59 [0,26 - 1,35]	18 (0,7%)	18 (0,7%)	
VTE-gerelateerde sterfte	1 (0,1%)	3 (0,2%)	0,33 [0,03 - 3,15]						
PE-gerelateerde sterfte							2 (0,1%)	3 (0,1%)	
totale sterfte	21 (1,6%)	21 (1,7%)	0,98 [0,53 - 1,79]				46 (1,6%)	46 (1,8%)	

VTE: veneuze trombo-embolie (*diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE*). HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval]. * p<0,001 voor non-inferioriteit

Tabel 1B: Gunstige effecten van dabigatran bij patiënten met VTE na antistolling, vergeleken met VKA en placebo (RE-MEDY en RE-SONATE)

eindpunt	RE-MEDY ^{8,20}			RE-SONATE ^{8,20}		
	dabigatran [†] (n=1.430)	warfarine [†] (n=1.426)	HR [95% BI]	dabigatran [#] (n=681)	placebo [#] (n=662)	HR [95% BI]
VTE en VTE gerelateerde sterfte na 18 maanden (<i>primair</i>)	26 (1,8%)	18 (1,3%)	1,44 [0,78 - 2,64]*			
VTE en niet verklaarde sterfte na 6 maanden (<i>primair</i>)				3 (0,4%)	37 (5,6%)	0,08 [0,02 - 0,25]
symptomatische DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)	1,32 [0,64 - 2,71]	2 (0,3%)	22 (3,3%)	
symptomatische niet-fatale PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)	2,04 [0,70 - 5,98]	1 (0,1%)	14 (2,1%)	
totale sterfte	17 (1,2%)	19 (1,3)	0,90 [0,47 - 1,72]			

VTE: veneuze trombo-embolie (*diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE*). VKA: vitamine K-antagonisten. HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval]. * p<0,05 voor non-inferioriteit. †na 3-12 maanden voorafgaande antistollingsbehandeling #na 6-18 maanden voorafgaande antistollingsbehandeling

3.2.2

Discussie

In de fase III studies is non-inferioriteit aangetoond met dabigatran versus warfarine op VTE en VTE gerelateerde sterfte, zowel bij initiële behandeling als na eerdere antistollingsbehandeling bij patiënten met verhoogd risico. Op secundaire eindpunten was de effectiviteit van dabigatran vergelijkbaar aan die van warfarine.

De fase III onderzoeken waren omvangrijk, goed opgezet en uitgevoerd en lieten consistente resultaten zien. Volgens een ingezonden commentaar zouden wel de statistische marges voor non-inferioriteit 'relatief genereus' zijn vastgesteld, wat ruimte laat voor de mogelijkheid van over- of onderdosering in de dabigatran-groep. Dit zou van belang kunnen zijn bij de afweging van gunstige en ongunstige effecten (zie 3.3 e.v.). In het EPAR wordt echter opgemerkt dat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het primaire eindpunt in de RE-COVER-I en -II studies nog onder de meer restrictieve grens van 2,0 bleven, zoals die is gehanteerd in de registratietrials voor rivaroxaban (EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE). (EPAR pagina 88/148)⁸ Het aantal VTE-'events' en de sterfte aan VTE was in de RE-COVER-onderzoeken echter laag, wat zou kunnen betekenen dat zowel dabigatran als warfarine effectief waren.

Ten opzichte van placebo was de effectiviteit van behandeling met dabigatran wel superieur, op VTE, VTE-gerelateerde en onverklaarde sterfte (hazard ratio 0,08[0,02-0,25]). Deze bevinding uit het RE-SONATE onderzoek lijkt qua omvang overeen te komen met uitkomsten van de EINSTEIN-extensiestudie met rivaroxaban (HR 0,18 [0,09 - 0,39]).⁸ Voor de onderbouwing van de therapeutische waarde is een vergelijking met placebo echter alleen van bijkomende betekenis. Van belang is vooral de vergelijking met de standaardtherapie VKA.

Voorts is gewezen op het grote aantal (bijna 20%) uitvallers bij met name het RE-MEDY onderzoek. In hun respons laten de auteurs echter zien dat een on-treatment analyse vergelijkbare resultaten opleverde als de intention-to-treat analyse, wat een belangrijke invloed van deze uitvallers minder waarschijnlijk maakt.²⁰

De analyse van TTR van patiënten in de warfarine-armen van de gepoolde RE-COVER-I en -II studies laat een betrekkelijk hoog percentage zien dat zich buiten (onder) de gebruikelijke waarden bevindt en zeker buiten de streefgrenzen die in de Nederlandse praktijk worden gehanteerd. Het is echter niet goed mogelijk om de kwaliteit van de instelling met antistollingsbehandeling op basis van de ruwe TTR gegevens goed te vergelijken tussen de onderzochte populatie en de Nederlandse doelpopulatie. In een gestratificeerde analyse van de fabrikant is daarom de gemiddelde TTR van patiënten per deelnemend onderzoekscentrum (cTTR) berekend en werden de centra in kwintielen ingedeeld. Het primaire (effectiviteit-) eindpunt was niet duidelijk verschillend naar gelang cTTR. De klinische effectiviteit nam niet af wanneer dabigatran uitsluitend werd vergeleken met patiënten in de warfarine -arm die goed waren ingesteld (data niet gepubliceerd).

3.2.3

Conclusie

Op VTE/VTE-gerelateerde sterfte en secundaire eindpunten was initiële behandeling met dabigatran en behandeling met dabigatran na eerdere antistolling non-inferieur aan behandeling met vitamine K-antagonisten.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie^{8,17}

In totaal werden 10.795 patiënten met ten minste 1 dosis van het geneesmiddel

behandeld in 6 actief gecontroleerde VTE-preventie-onderzoeken. Van deze patiënten werden er 6.684 behandeld met dagelijks 150 of 220 mg dabigatran. De meest gemelde bijwerkingen zijn bloedingen. Deze kwamen in totaal bij ongeveer 14% van de patiënten voor; de frequentie van ernstige bloedingen (inclusief wondbloedingen) is minder dan 2%.

In RE-COVER en RE-COVER II, de twee actief gecontroleerde onderzoeken naar behandeling van DVT/PE, werden in totaal 2.456 patiënten geïncludeerd in de veiligheidsanalyse voor dabigatran etexilaat. Alle patiënten kregen tweemaal daags 150 mg dabigatran etexilaat. Bloedingen kwamen voor bij 14,4% van de patiënten met dabigatran en bij 20,4% van de patiënten met warfarine (zie tabel 2A).

Er werden in totaal 2114 patiënten behandeld in het actief gecontroleerde DVT/PE-preventieonderzoek RE-MEDY en in het placebogecontroleerde DVT/PE-preventieonderzoek RE-SONATE. Alle patiënten kregen tweemaal daags 150 mg dabigatran etexilaat. Bloedingen kwamen voor bij 19,4% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-MEDY en bij 10,5% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-SONATE.

De bijwerkingen acuut coronair syndroom (waaronder myocardinfarct) kwamen in de gepoolde analyse van RE-COVER -I en -II ongeveer even vaak voor met dabigatran als warfarine (0,4% VS. 0,2%). In RE-MEDY werd een significant hoger percentage patiënten met acuut coronair syndroom gezien met dabigatran dan warfarine (0,9 % vs. 0,2%, $p=0,02$). Er werd geen verschil gezien in frequentie van acuut coronair syndroom binnen 30 dagen na behandeling (0,1% vs. 0,2%).

Bloedingen

In de RE-COVER-I en -II waren volgens protocol drie veiligheidseindpunten: ernstige bloedingen, klinisch relevante niet-ernstige bloedingen en totaal aantal bloedingen ('major bleeding, major or clinically relevant nonmajor bleeding, and any bleeding'). Er was geen vooraf geplande centrale beoordeling van acuut coronaire syndromen, maar deze beslissing werd herzien door de sturingscommissie van de onderzoeken en werd alsnog geblindeerd uitgevoerd.¹⁹

Tabel 2A toont het aantal bloedingen in de gepoolde kernonderzoeken RE-COVER en RE-COVER II waarin de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) getest werd. In de gepoolde onderzoeken waren de primaire eindpunten op het gebied van veiligheid significant lager dan bij warfarine (ernstige bloeding: 1,0 versus 1,6%, hazard ratio HR 0,60 ([0,36 - 0,99], ernstige of klinisch relevante bloeding: 4,4% s. 7,7%, HR 0,56 [0,45 - 0,71] en alle bloedingen HR 0,67 [0,59 - 0,77]) geen significante risicoreducties werden gezien voor intracranieële bloedingen of voor gastro-intestinale bloedingen, maar deze uitkomstmaten vormden geen primaire eindpunten. De risicoreducties ten aanzien van bloedingen kunnen worden uitgedrukt als Numer Needed To Treat: ernstige bloedingen NNT=166, ernstige/klinisch relevante bloedingen NNT=30, alle bloedingen NNT=16. De verschillen tussen dabigatran en warfarine op de effectiviteitsuitkomsten (tromboserisio's) kunnen worden gebruikt om het NNT te corrigeren (Schulzer en Mancini). De gecorrigeerde NNT's worden dan: ernstige bloedingen: NNTcorr=208, ernstige/klinisch relevante bloedingen: NNTcorr=38, alle bloedingen: NNTcorr=21. Dit houdt in dat 208 patiënten moeten worden behandeld met dabigatran i.p.v. warfarine om 1 extra ernstige bloeding te voorkomen, rekening houdend met (al dan niet toevallige) verschillen in tromboserisico.

Tabel 2B toont de bloedingen in het kernonderzoek RE-MEDY naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). Ernstige bloedingen (MBEs)/

klinisch relevante bloedingen en alle bloedingen kwamen ook hier beide significant minder vaak voor bij patiënten die dabigatran etexilaat kregen in vergelijking met de patiënten die warfarine kregen.

Niet-gepubliceerde analyses van de gepoolde dataset (RE-COVER -I en -II) uitgesplitst naar kwintielen van TTR per land laat verschillen in frequentie zien van ernstige bloedingen en van de combinatie ernstige en klinisch relevante bloedingen, voor dabigatran versus warfarine, die vergelijkbaar zijn aan de totale analyse.

Tabel 2A: Bloedingen in de gepoolde analyse van de registratie-studies RE-COVER I en RE-COVER II met dabigatran en warfarine.^{17,19}

	<i>dabigatran (150 mg tweemaal daags)</i>	<i>vitamine K antagonisten zoals acenocoumarol</i>	<i>Hazard ratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval</i>
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2.456	2.462	
Ernstige bloedingen	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36 - 0,99)
-Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09 - 2,74)
-Majeure gastro-intestinale bloeding	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36 - 1,93)
-Levensbedreigende bloeding	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19 - 2,36)
Ernstige bloedingen/klinische relevante bloedingen	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45 - 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59 - 0,77)
Alle gastro-intestinale bloedingen	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90 - 1,82)

Tabel 2B: Bloedingen in de registratie-studie RE-MEDY met dabigatran en warfarine.

	<i>dabigatran (150 mg tweemaal daags)</i>	<i>vitamine K antagonisten zoals acenocoumarol</i>	<i>Hazard ratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval</i>
Behandelde patiënten	1.430	1.426	
Ernstige bloedingen	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25 - 1,16)
- Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,3%)	NG
-Majeure GI-bloeding	4 (0,3%)	8 (0,5%)	NG
- Levensbedreigende bloeding	1 (0,1%)	3 (0,2%)	NG
Ernstige bloedingen/klinisch relevante bloedingen	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41- 0,72)
Alle bloedingen	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61 - 0,83)
-Alle GI-bloedingen	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87 - 2,20)

*NG: niet gerapporteerd

In de RE-SONATE studie werden met dabigatran significant meer patiënten met majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen gezien dan met placebo (5,3% vs. 2,0%, HR 2,69 [1,43 - 5,07]).

Meta-analysen

In de meta-analyse van Holster et al., 2014 is met DOACs waaronder dabigatran ten opzichte van VKA een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen beschreven (dabigatran: odds ratio 1,58 [1,29 - 1,93]).²⁶ Deze meta-analyse was specifiek opgezet om gastro-intestinale bijwerkingen te onderzoeken bij diverse DOACs voor diverse indicaties.

Er zijn inmiddels nieuwe meta-analyse gepubliceerd, grotendeels gebaseerd op dezelfde fase III onderzoeken met diverse DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban). De meer recente meta-analysen zijn echter breder van doelstelling (niet beperkt tot gastro-intestinale bijwerkingen). Wel is de onderzochte populatie beperkt tot patiënten met acute symptomatische VTE (DVT en/of PE).

In de meta-analyse van Van der Hulle et al., 2014 zijn 5 studies met in totaal 24.455 patiënten met acute symptomatische VTE onderzocht. Voor de DOACs als groep zijn, voor diverse indicaties relatieve risico reducties gevonden ten opzichte van VKA's van 39-40% in aantal ernstige bloedingen, 24-27% in aantal klinisch relevante niet-ernstige bloedingen, 61-63% in aantal intracraniale bloedingen en 64% in aantal fatale bloedingen, en geen significante reducties in aantal gastro-intestinale bloedingen^{21,22}. Specifiek voor dabigatran zijn alleen resultaten van de reeds beschreven RE-COVER-I studie onderzocht (zie tabel 2A). Het Number Needed to treat met DOACs versus VKA om 1 majeure bloeding te voorkomen werd in de meta-analyse van Van der Hulle et al (2014) geschat op 149.²¹

In de meta-analyse van Van Es et al. 2014 zijn 6 fase III studies met in totaal 27.023 patiënten met acute symptomatische VTE onderzocht. Behalve dezelfde 5 onderzoeken die al in Van der Hulle et al., 2014 zijn weergegeven, is ook het RE-COVER-II onderzoek in deze meta-analyse geïnccludeerd. Behandeling met de genoemde DOACs was geassocieerd met significante reducties in ernstige bloedingen (relatief risico RR 0,61 [0,45-0,83], intracraniale bloedingen (RR 0,37 [95% CI 0,21-0,68] en fatale bloedingen (RR 0,36 [0,15-0,84]. Voor dabigatran specifiek waren de resultaten van de meta-analyse van bloedingen gebaseerd op de RE-COVER-I en -II studies (zie tabel 2A). Voorts werden vergelijkbare effecten gezien als in het onderzoek van Van der Hulle et al., 2014.²²

De overige meta-analysen (Castellucci et al., 2013, Kang et al., 2014 en Sardar et al., 2014) waren vooral opgezet als vergelijking tussen diverse DOACs²³⁻²⁵ of ook placebo/observatie²³ en niet primair als vergelijking met de standaardtherapie (VKA). Deze resultaten blijven daarom verder buiten beschouwing.

3.3.2

Discussie

In het EPAR wordt opgemerkt dat de reductie in het optreden van bloedingen consistent optreedt in de verschillende studies (ook voor de geregistreerde indicatie atriumfibrilleren), naar gelang verschillende definities van bloedingen werden gehanteerd en naar locatie (met uitzondering van intra-oculaire bloedingen, die echter zeldzaam waren). Een analyse naar 'kwaliteit van de INR controle' (TTR) liet zien dat bloedingen vooral optraden bij patiënten met slechte INR-controle (TTR<40%), maar het voordeel voor dabigatran vs. warfarine bleef bestaan als deze groep werd uitgesloten.⁸

Uit de diverse meta-analysen met DOACs waaronder dabigatran en voor diverse indicaties komt het beeld naar voren dat behandeling met DOACs als groep een beschermend effect hebben op het bloedingsrisico. Dat geldt dan zowel voor het risico op ernstige bloedingen als intracraniale en fatale bloedingen. De meta-

analysen van Van der Hulle et al, 2014 en van Van Es et al., 2014 geven belangrijke nieuwe informatie over de effectiviteit en veiligheid van de DOACs (inclusief 'DOACs: 'directe orale anticoagulantia') als groep. Ze bevatten echter geen additionele gegevens over de veiligheid van dabigatran per se. Dit geldt ook voor de meta-analyse van Holster et al., 2014, met dit verschil dat dit onderzoek specifiek de gastro-intestinale risico's belicht. Ook zijn in het onderzoek van Holster et al., 2014 de gegevens over andere indicaties meegenomen, wat bij de analyse van de veiligheid van geneesmiddelen belangrijk is. De meta-analysen bevatten geen informatie over de vraag in hoeverre TTR bij de (warfarine-armen van de) onderzochte patiënten overeen kwam met die in de Nederlands doelpopulatie.

Vanwege het werkingsmechanisme is extra aandacht besteed aan de kans op acuut coronair syndroom en myocardinfarct. In een meta-analyse in het EPAR is een odds ratio van 1,42 [1,07 - 1,88] gevonden voor dabigatran 150 mg tweemaal daags vs. warfarine, maar de absolute verschillen waren klein. De CHMP achtte dit verhoogde risico klein in verhouding tot reducties van het risico op beroerte en lagere waargenomen frequenties van cardiovasculaire sterfte en sterfte ongeacht de oorzaak. Het was bovendien onduidelijk of het verschil in frequentie in myocardinfarct een reële bijwerking van dabigatran of een beschermend effect van warfarine weergaf, of beide (EPAR pagina 134/148)⁸. Superieure veiligheid op de lange termijn van dabigatran boven standaardtherapie is niet bewezen. Dit zou idealiter een superioriteitsstudie vergen die is opgezet om de veiligheidsvoordelen adequaat aan te tonen. (Gebu 2015; 49: 27-34) Het is echter een algemeen gegeven dat de kennis over veiligheid van nieuwe geneesmiddelen afhankelijk is van groeiende ervaring in de tijd.

3.3.3

Conclusie

Uit de studies komt naar voren dat het aantal ernstige bloedingen (primair veiligheidseindpunt, ernstige of klinisch relevante bloedingen en totaal aantal bloedingen tijdens de behandeling met dabigatran significant lager ligt dan met warfarine. Het risico op intracraniale bloedingen en op gastro-intestinale bloedingen met dabigatran was niet significant verschillend van dat met warfarine.

3.4

Ervaring

De ervaring met Dabigatran is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met dabigatran vergeleken met vitamine K antagonist

	<i>dabigatran</i>	<i>vitamine K antagonist</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	2008	X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

3.4.1

Conclusie

De ervaring met dabigatran is voldoende, die met VKA is ruim.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Zowel VKA als dabigatran zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nier- of leverfunctie

stoornissen, bij een bloeding of bij aandoeningen die als significante risicofactor voor ernstige bloedingen worden beschouwd.

VKA zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met endocarditis lenta of andere septische condities, patiënten met ernstige hypertensie en bij patiënten waarbij controle op bloedstolling niet mogelijk is.

Dabigatran is gecontraïndiceerd bij patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is.

Specifieke groepen:

Zwangerschap en borstvoeding: Zowel gebruik van VKA en dabigatran tijdens zwangerschap moet worden vermeden, tenzij duidelijk noodzakelijk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens dabigatran gebruik.

Ouderen: Boven de 80 jaar moet de dabigatran dosering worden verlaagd naar 110mg 2dd.

Nierfunctie: Verminderde nierfunctie leidt tot hogere dabigatran plasmaconcentraties maar dit leidt op zichzelf niet tot de noodzaak van een dosisverlaging. Alleen als de creatinineklaring <50 ml/min is en er andere risicofactoren voor bloedingen zijn kan een dosisverlaging tot 110mg 2dd worden overwogen. Het gebruik bij een creatinineklaring <30 ml/min gecontra-indiceerd.

Interacties:

Zowel dabigatran als VKA hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogd bloedingsrisico.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met sterke P-glycoproteïne remmers en -inductoren. De pro-drug dabigatran etexilaat is een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne, dabigatran niet. Deze interactie zal voornamelijk plaatsvinden in het darmepitheel aangezien dabigatran etexilaat in het plasma snel wordt omgezet in dabigatran. Het gelijktijdig gebruik van de P- glycoproteïne remmers systemische ketoconazol, itraconazol, tacrolimus, cyclosporine en dronedarone, is gecontraïndiceerd.

Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde plasmaspiegels van dabigatran en dit dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 4.5, deel A4).

Protease remmers zoals ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers kunnen P- glycoproteïne remmen of induceren. De combinatie met dabigatran is niet onderzocht en worden daarom niet aanbevolen.

Vitamine K-antagonisten worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym en hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder die met amiodaron, kinidine en rifampicine.

Bij de *LMWH's* worden in de 1B-tekst geen bijkomende interacties vermeld.

Waarschuwingen en voorzorgen:

De smalle therapeutische breedte en het grote aantal factoren dat de INR van een patiënt kan beïnvloeden geeft VKA een ongewenste variabele werking. Factoren die de antistolling door VKA's beïnvloeden zijn: 1) veranderingen in voedingspatroon en levensstijl, 2) verandering in algemene gezondheid, 3) verandering in nicotinegebruik, 4) verandering in alcoholconsumptie en 5) gebruik van drogist- en receptgeneesmiddelen die interacties kunnen aangaan zoals antibiotica, antidepressiva en NSAID's; gelijktijdig gebruik van deze middelen met VKA moet

worden vermeden of nauwgezet worden gevolgd.

Indien er geen bloeding is wordt pas bij een INR >8,0 vitamine K geadviseerd. Toediening van vitamine K in acute situaties (bv bloedingen) heeft niet snel effect aangezien het meer dan 6 uur duurt voordat het in werking treedt zodat de functie als antidotum in acute situaties zeer beperkt is. In het geval van ernstige bloedingen is vitamine K als antidotum ontoereikend en zullen protrombine complex concentraten moeten worden toegediend.

Door de voorspelbare farmacokinetiek en het beperkte interactiepotentieel van dabigatran zullen verhoogde plasmaconcentraties minder snel optreden dan bij VKA. In geval van overdosering zorgt de relatief korte halfwaardetijd (12-14 uur) ervoor dat plasmaconcentraties snel dalen na stoppen van behandeling en bij adequate diurese. Indien de inname minder dan 2 uur geleden heeft plaatsgevonden kan toediening van actieve kool worden overwogen. In het geval van ernstige bloedingen kunnen algemeen ondersteunende maatregelen worden toegepast waarbij net zoals bij VKA ook het toedienen van protrombine complex concentraten of fresh frozen plasma en hemodialyse kunnen worden overwogen, zoals ook wordt aanbevolen in de DOAC Leidraad van de orde van Medisch Specialisten. Het ontbreken van een specifiek antidotum voor dabigatran leidde in de klinische trial niet tot een significant verschil in sterfte ten opzichte van standaardtherapie.

Overig: Bij vitamine K-antagonisten moet bij levensbedreigende bloedingen onmiddellijk een antidotum (vitamine K) gegeven worden. Er is geen specifiek antidotum voor dabigatran. Bij dabigatran kan bij levensbedreigende bloedingen Protrombine Complex Concentraat (PCC) intraveneus worden toegediend. Er is echter nog weinig klinische ervaring mee.

3.5.1 *Conclusie*

Dabigatran, enoxaparine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Tegen dabigatran is nog geen specifiek antidotum beschikbaar.

3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van dabigatran is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van dabigatran vergeleken met vitamine K antagonisten

	<i>dabigatran 150 mg</i>	<i>vitamine K antagonisten</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	tweemaal daags	1x daags op geleide van INR

3.6.1 *Discussie*

Voor behandeling met VKA zijn frequente controles van de INR onder supervisie van de trombosedienst nodig en start de behandeling met LMWHs, voor dabigatran niet. Monitoring in verband met bleedingsrisico's is ook bij dabigatran nodig.

3.6.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van VKA.

3.7 **Eindconclusie therapeutische waarde**

Op VTE/VTE-gerelateerde sterfte en secundaire eindpunten was initiële behandeling met dabigatran en behandeling met dabigatran na eerdere antistolling non-inferieur aan behandeling met vitamine K antagonisten.

Het aantal ernstige bloedingen ernstige of klinisch relevante bloedingen en totaal aantal bloedingen lag tijdens de behandeling met dabigatran significant lager dan met warfarine. Het risico op intracraniële bloedingen en op gastro-intestinale bloedingen met dabigatran was niet significant verschillend van dat met warfarine bij deze indicatie (wel minder intracraniële bloedingen bij de indicatie atriumfibrilleren). In de praktijk moet duidelijk worden hoe groot de voordelen qua veiligheid uiteindelijk zijn.

De ervaring met dabigatran is voldoende, die met VKA is ruim.

Dabigatran, enoxaparine, acenocoumarol en fenprocoumon zijn even breed toepasbaar. Tegen dabigatran is nog geen specifiek antidotum beschikbaar.

Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van VKA.

Wanneer de gunstige effecten worden afgewogen tegen de ongunstige effecten, rekening houdend met ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak, dan heeft behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen met dabigatran een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparinen en vitamine K-antagonisten).

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Bij patiënten die een electief totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie ondergaan is tweemaal per dag 110 mg dabigatran niet minder effectief dan de laagmoleculaire heparinen in de profylaxe van tromboembolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laagmoleculaire heparinen en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt dabigatran 150 mg tweemaal per dag de kans op CVA of een systemische embolie en de kans op intracraniale bloedingen ten opzichte van een vitamine K-antagonist. De kans op ernstige bloedingen door dabigatran of vitamine K-antagonisten is vergelijkbaar. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van de controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is geen specifiek antidotum beschikbaar.

4.2 Nieuw advies (aanvullingen onderstreept)

Bij patiënten die een electief totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie ondergaan is tweemaal per dag 110 mg dabigatran niet minder effectief dan de laagmoleculaire heparinen in de profylaxe van tromboembolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laagmoleculaire heparinen en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt dabigatran 150 mg tweemaal per dag de kans op CVA of een systemische embolie en de kans op intracraniale bloedingen ten opzichte van een vitamine K-antagonist. De kans op ernstige of klinisch relevante bloedingen door dabigatran of vitamine K-antagonisten is vergelijkbaar of lager. Bij behandeling van veneuze trombo-embolie (diepveneuze trombose en/of longembolie) is behandeling met tweemaal per dag 150 mg dabigatran vergelijkbaar effectief als laagmoleculaire heparinen en vitamine K-antagonisten. Voor intracraniale en gastro-intestinale bloedingen is geen verschil in veiligheid aangetoond ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van de controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is er nog geen specifiek antidotum beschikbaar. Totdat er een antidotum beschikbaar is kan bij dabigatran bij levensbedreigende bloedingen Protrombine Complex Concentraat (PCC) intraveneus worden toegediend. Er is echter nog weinig klinische ervaring mee.

Literatuur

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard M86 Diepe veneuze trombose en longembolie. Utrecht: NHG, 2015. Geraadpleegd in March 2015 via nhg.artsennet.nl.
2. CBO/ NHG. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht: CBO, 2008. Geraadpleegd in March 2015 via http://www.cbo.nl/Downloads/492/rl_stol_09.pdf.
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg. Bilthoven: RIVM, 2010. Geraadpleegd in June 2013 via www.rivm.nl.
4. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998;279:458-62.
5. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO i.s.m. Nederlands Huisartsen Genootschap NHG. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Utrecht: CBO, 2008. Geraadpleegd in June 2013 via http://www.cbo.nl/Downloads/492/rl_stol_09.pdf.
6. Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting medische jaarverslagen 2010. Leiden: FNT, 2011.
7. Inspectie voor de volksgezondheid. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen. Utrecht: IGZ, 2010. Geraadpleegd in June 2013 via http://www.igz.nl/Images/2010-10%20rapport%20keten%20tromboezorg%20niet%20sluitend_tcm294-287778.pdf.
8. CHMP/EMA. Assessment report. Pradaxa. International non-proprietary name: dabigatran etexilate. Procedure No. EMA/H/C/000829/II/0048/G. Londen: EMA, 2014. via <http://www.ema.europa.eu>.
9. CHMP/EMA. Scientific discussion. Fondaparinux. Londen: EMA, 2004. Geraadpleegd in February 2015 via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000403/WC500027737.pdf.
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2015. Geraadpleegd in February 2015 via www.fk.cvz.nl.
11. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport dabigatran etexilaat (Pradaxa) bij de indicatie 'preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren. Diemen: CVZ, 2012. Geraadpleegd in June 2013 via http://cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2012/cfh1206-dabigatran-pradaxa.pdf.
12. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) voor de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties. Diemen: CVZ, 2009. Geraadpleegd in June 2013
13. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie 'Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren'. Diemen: CVZ, 2012. Geraadpleegd in June 2013 via http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2012/cfh1210-rivaroxaban-xarelto-v3.pdf.
14. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie " Diepveneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT". Diemen: CVZ, 2012. Geraadpleegd in June 2013 via

http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2012/cfh1210-rivaroxaban-xarelto-v3.pdf.

15. CHMP/EMA. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. CPMP/EWP/563/98. Londen: EMA, 1999.

Geraadpleegd in June 2013 via

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003365.pdf.

16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.

17. CHMP/EMA. SPC Pradaxa. EMEA/H/C/000829 -II/0063. Londen: EMA, 2014.

Geraadpleegd in February 2015 via <http://www.ema.europa.eu/>.

18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.

20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18 [Comment in: *NEJM* 2013 368;24:2328-9, Author's reply: *NEJM* 2013 368;24:2329].

21. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-8.

22. van Es N., Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-75.

23. Castellucci LA, Cameron C, Le GG, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.

24. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133:1145-51.

25. Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs* 2013;73:1171-82.

26. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12.

27. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:1272-4.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Follow-upduur	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Schulman 2010 (RE-COVER)	Dubbelblind, dubbel-dummy	2.564*	Symptomatisch DVT of PE	Dabigatran 150m 2dd, warfarine (INR2,0-3,0)	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloedingen;	beschreven in meta-analysen naast andere nieuwe orale anticoagulantia ²¹⁻²⁶
Schulman 2013 (RECOVER II)	Dubbelblind, dubbel-dummy	2.589*	Symptomatisch DVT of PE	Dabigatran 150m 2dd, warfarine (INR2,0-3,0)	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloedingen;	beschreven in meta-analysen naast andere nieuwe orale anticoagulantia ²²⁻²⁶
Schulman 2013 (RE-MEDY)	Dubbelblind, dubbel-dummy	2.866*	- 3-12 maanden antistollingsbehandeling ondergaan na symptomatisch DVT of PE - verhoogd risico op VTE	Dabigatran 150m 2dd, warfarine (INR2,0-3,0)	6-36 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloedingen	
Schulman 2013 (RE-SONATE)	Dubbelblind	1.353*	- 6-18 maanden antistollingsbehandeling ondergaan na symptomatisch DVT of PE	Dabigatran 150m 2dd, placebo	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloedingen	
* Er werd een 'gemodificeerde intention-to-treat' analyse gevolgd. Alleen patiënten die na randomisatie ook studiemedicatie gebruikten, werden geanalyseerd.							

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
-	-

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹⁷	24 oktober 2014	Samenvatting van de productkenmerken dabigatran
EMA ⁸	17 juli 2014	European Public Assessment Report (EPAR) dabigatran
EMA		Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk
Wetenschappelijke verenigingen OMS en NHG	2012	Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen
Gezondheidsraad	2011	Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie
CBO, OMS, NHG	2008	Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose.
NHG	2008	NHG-Standaard M86 Diepe veneuze trombose
FDA ²⁷	2013	Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding [Commentaar, analyse CEDR]

Farmaco-economisch (FE) rapport voor
dabigatran Pradaxa® bij de behandeling van
behandeling van diep veneuze trombose
(DVT) en pulmonaire embolie (PE) en
preventie van recidief DVT en PE

Uitbreiding nadere voorwaarden

Datum	19 mei 2015
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2015001886
Contactpersoon	mw. dr. S. Knies +31 (0)20 797 87 51
Afdeling	Pakket
Fabrikant	

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—9
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—9
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Ziektebelasting—10
1.5	Onderzoeksvraag—10
2	Methoden—11
2.1	Literatuurstudie—11
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—12
2.3	Analyse techniek—12
2.4	Inputgegevens—18
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—29
3	Resultaten Farmaco-economische evaluatie—34
3.1	Incrementele en totale effecten—34
3.2	Incrementele en totale kosten—34
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—35
3.4	Gevoeligheidsanalyses—35
4	Eindconclusie—39
5	Literatuur—41

Samenvatting

5 De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van dabigatran (Pradaxa®), in het kader van een verzoek tot uitbreiding van de nadere voorwaarden. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing van de kosteneffectiviteit.

10 Dabigatran etexilaat (Pradaxa®) is geïndiceerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van recidief DVT en PE. Vergoeding is aangevraagd voor behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van recidief DVT en PE. De WAR heeft een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en
15 pulmonaire embolie (PE).

Zorginstituut Nederland is tot de volgende conclusies gekomen:

Economische Evaluatie

20 De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten en de resultaten uit eerder observationeel onderzoek zijn gebruikt voor een tijdsperiode van 60 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijds horizon is
25 levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

30 In de economische evaluatie is dabigatran vergeleken met low molecular weight heparine (LMWH)/vitamine K-antagonist (VKA).

Effecten

35 De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheid van 19,187 QALY per patiënt door inzet van dabigatran. De gezondheidswinst is 0,0583 QALY per patiënt ten opzichte van LMWH/VKA.

Kosten

40 In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €10.258 voor de behandeling met dabigatran en €12.254 voor de behandeling met LMWH/VKA. De gemiddelde
45 incrementele kosten per patiënt bedragen €-1.996 ten opzichte van de kosten bij LMWH/VKA.

Kosteneffectiviteit

50 De aanvrager rapporteert dat behandeling met dabigatran ten opzichte van LMWH/VKA dominant is.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de 'kans op VTE gerelateerde dood'.

Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn 'kans op intracraniale bloeding (ICH)', 'productiviteitsverliezen leeftijdsgroep 55-60', 'kans op fatale ernstige bloeding (MBE), ICH en extracraniale bloeding' en 'discount ratio'.

5

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat dabigatran kosteneffectief is ten opzichte van LMWH/VKA bij een grens van €20.000/QALY ongeveer 100% is. De gemiddelde ICER van de 1.000 simulaties die de fabrikant deed was dat dabigatran dominant is ten opzichte van LMWH/VKA ($\Delta\epsilon$ -1.998 en $\Delta 0,06$ QALY).

10

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat dabigatran een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en de preventie van recidief DVT en PE.

15

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabigatran bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) van voldoende methodologische kwaliteit is.

20

De WAR heeft de volgende kritiepunten bij de analyse:

- De analyse techniek
 - Het is onduidelijk wanneer patiënten instromen in het model, direct na het index event of 3 maanden na het index event.
 - De invloed van de modelaannames zijn met name onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses. Het is onduidelijk waarom niet alle aannames zijn meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.
- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - In de RECOVER studies is de EQ-5D op vaste tijdstippen afgenomen en daarna gewaardeerd met het Britse 'tarief' om de utiliteiten te berekenen. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze berekende utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. Daarnaast zorgt het gebruik van zowel Britse als Nederlandse tarief voor variatie in de utiliteiten.
 - De aanvrager is er vanuit gegaan dat VTE events minder dan 3 maanden een invloed hebben op de kwaliteit van leven. In het model zijn daarom gedurende 6 weken een disutiliteit meegenomen na een VTE event. Deze aanname is onderzocht in een univariate gevoeligheidsanalyse.
 - Volgens de aanvrager zijn de gegevens over het zorggebruik gerelateerd aan monitoring tijdens de behandeling in de RECOVER studies gebruikt in de analyse. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze gegevens representatief zijn voor Nederland. Het zorggebruik gerelateerd aan events is wel afkomstig van Nederlandse studies.
 - De kosten van productiviteitsverliezen zijn meegenomen voor monitoring, zoals bezoek aan de trombosedienst en de huisarts, DVT, PE en myocard infarct. Productiviteitsverliezen als gevolg van andere ernstige bloeding of door sterfte zijn niet meegenomen.
 - In het model is er geen specifieke gezondheidstoestand meegenomen voor gastro-intestinale bloedingen. Deze gastro-intestinale bloedingen zijn daarentegen ingedeeld bij de

30

35

40

45

50

55

verschillende categorieën bloedingen.

- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - De verschillende modelaanname en aannames rondom inputgegevens zijn niet voldoende meegenomen in de verschillende typen gevoeligheidsanalyses. In de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn niet alle aannames meegenomen.

5

10

Afkortingen

CTEPH	Chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie
CRNMRB	Klinisch relevante niet ernstige bloedingen
DVT	Diep veneuze trombose
ICH	Intracraniale hemorragie
LMWH	Low molecular weight heparine
MBE	Ernstige bloeding
MCRB	Ernstige klinische relevante bloeding
MI	Myocard infarct
PE	Pulmonaire embolie of longembolie
PTS	Post-trombotisch syndroom
r	Recurrent of recidief
rVTE	Recurrent/recidief veneuze trombo-embolie
UA	Instabiele angina
VKA	Vitamine K-antagonist
VTE	Veneuze trombo-embolie

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het
5 Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van dabigatran (Pradaxa®) voor de behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Zorginstituut Nederland heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- 20 • De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

25 De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor dabigatran. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen".

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

30 Veneuze trombo-embolie (VTE) kan worden onderscheiden in diepe veneuze trombose en longembolie of pulmonaire embolie. Diepe veneuze trombose is een gedeeltelijke of complete afsluiting van de diepe veneuze vaten in het been of bekken door een trombus. DVT kan distaal (kuitvaten) of proximaal (bovenbeen of bekkenvenen) optreden. DVT is de
35 belangrijkste manifestatie van veneuze trombose, waarbij een longembolie kan optreden in het geval de trombus losschiet of afbreekt en via het hart in de longslagader komt.

Tenminste drie factoren spelen een belangrijk rol bij de vorming van een trombus, zijnde beschadiging van vaatwandendotheel, stasis in de
40 bloedstroom en verandering in de samenstelling van het bloed.

Risicofactoren voor DVT zijn een eerder doorgemaakte DVT of longembolie, recente tromboflebitis, beentrauma, recente operatie, zwangerschap en kraamperiode, immobilisatie vanwege gips onderste
45 extremiteit, lange (vlieg)reizen of bedlegerigheid, immobiliteit (hemiplegie, paraplegie), gebruik van oestrogenen (anticonceptie), maligniteit, veneuze insufficiëntie, obesitas, erfelijke stollingsafwijkingen en chronische aandoeningen (nierinsufficiëntie, ziekte van Crohn, decompensatio cordis). Indien geen aanwijsbare risicofactoren aanwezig zijn is er sprake van idiopathisch DVT of PE, anders wordt er gesproken

van een secundair DVT of PE.

1.3 **Epidemiologie**

5 De incidentie van DVT in de Nederlandse huisartsenpraktijk wordt geschat op 0,5 – 1,5 per 1000 patiënten per jaar met een hogere incidentie bij vrouwen dan bij mannen.¹ De incidentie stijgt met de leeftijd. De algemene incidentie van longembolie in Nederland is onbekend. De resultaten van een onderzoek bij Nederlandse longartsen en internisten laten een geschatte incidentie van vermoedelijke longembolie van 2,6 per 1000 patiënten per jaar.² In de huisartsenpraktijk worden er gemiddeld 10 0,2 embolieën per 1000 patiënten gerapporteerd.³ Jaarlijks hebben ongeveer 7% van de patiënten een zogenaamde terugkerende of recidief VTE (veneuze trombo-embolie) en dit stijgt naar ongeveer een kwart tot een derde van de patiënten na 8 jaar. De meeste terugkerende VTE-en doen zich binnen 2 jaar na het stoppen met de antistolling voor.²

1.4 15 **Ziektebelasting**

In een studie van Van Es et al.⁴ is de kwaliteit van leven van 98 Nederlandse patiënten met een longembolie beoordeeld met de SF-36 en vergeleken met de kwaliteit van leven in de algemene bevolking. De patiënten hadden lagere scores op de subschalen 'sociaal functioneren', 'emotionele rol', 'algemene gezondheid', 'fysieke rol' en 'vitaliteit'. Op de 20 subschalen 'fysiek functioneren', 'mentale gezondheid' en 'pijn' werden geen verschillen gevonden.⁴

25 DVT kan resulteren in het post trombotisch syndroom (PTS) als gevolg van veneuze terugvloed door klepinsufficiëntie.⁵ PTS wordt gekenmerkt door oedeem, jeuk, trofische stoornissen, hyper pigmentatie en dilatie van subcutane venen. Daarnaast kan in een vergevorderd stadium ook eczeem en ulceratie voorkomen.⁶ LE kan resulteren in rechterhartfalen en sterfte. Wanneer onbehandeld kan de mortaliteit na 1 maand oplopen tot 26%.⁵

1.5 30 **Onderzoeksvraag**

35 De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van dabigatran in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in dabigatran in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van dabigatran ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

- 5 Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van de klinische registratiestudies. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase, EconLit, BIOSIS en Cochrane. Het is echter onduidelijk wanneer dit literatuuronderzoek is uitgevoerd. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat er ook is gekeken naar de referenties van geïnccludeerde studies.
- 10 Tabellen 1-2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksoptzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
RECOVER ⁶	Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, non-inferioriteitsstudie	2.564	Acute symptomatische proximale DVT in de benen of PE	Dabigatran (150 mg 2dd) vs warfarin (INR 2 tot 3)	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloeding
RECOVER II ⁷	Gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, non-inferioriteitsstudie	2.589	Acute symptomatische proximale DVT in de benen of PE	Dabigatran (150 mg 2dd) vs warfarin (INR 2 tot 3)	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloeding
RE-MEDY ⁸	Dubbelblind, dubbeldummy, non-inferioriteitsstudie	2.866	Symptomatische proximale DVT in de benen of PE behandeld voor 3 – 12 maanden met anticoagulantia of in de RECOVER I of II studies, verhoogd risico op VTE	6 tot 36 maanden dabigatran (150 mg 2dd) vs warfarin (INR 2 tot 3)	6 -36 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloeding
RE-SONATE ⁹	Gerandomiseerd, dubbelblinde studie	1.353	Symptomatische proximale DVT in de benen of PE behandeld voor 3 – 12 maanden met anticoagulantia of in de RECOVER I of II studies	Dabigatran (150 mg 2dd) vs placebo	6 maanden	Symptomatische DVT of PE Bloeding

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose ²	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NHG standaard 'Diep veneuze trombose' ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling in de base-case analyse is VKA met minimaal de eerste vijf dagen behandeling met LMWH zoals toegepast in Nederland. In de base-case analyse gaat het dan om maximaal 24 maanden behandeling (6 maanden behandeling + 18 maanden secundaire preventie bij hoogrisico patiënten) met dabigatran en maximaal 6 maanden behandeling met VKA. Er wordt aangenomen dat de behandeling met dabigatran gelijk is aan de duur van de behandeling met de vergelijkende behandeling. Dit is volgens de aanvrager in overeenkomst met de klinische registratiestudies. Deze vergelijkende behandeling komt ook overeen met het farmacotherapeutisch rapport.

Discussie: De vergelijkende behandeling komt niet overeen met de huidige standaardbehandeling in Nederland. Echter in eerdere beoordelingen van dabigatran en gelijksoortige behandelingen is de toenmalige CFH en het Zorginstituut akkoord gegaan met warfarine als vergelijkende behandeling.

Conclusie: Het Zorginstituut is akkoord met warfarine als vergelijkende behandeling.

2.3 Analyse techniek

Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van zowel een kosteneffectiviteitsanalyse als een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met dabigatran aan te kunnen tonen.

Economisch model

Gezondheidstoestanden

Het model bestaat uit zeven verschillende gezondheidstoestanden inclusief dood.

1. Index VTE: Identieke hypothetische patientencohorts stromen het model in na een index VTE en worden behandeld met dabigatran of VKA. Patiënten met als index event PE stromen in via de gezondheidstoestand 'index event PE' en diegene met als index event DVT stromen in via 'index event DVT'. De definitie voor de transitie naar een recidief VTE event in het model komt overeen met het primaire eindpunt in de klinische trials 'symptomatische recidief VTE of VTE-gerelateerde dood'. Patiënten die dit eindpunt

- bereiken in een van de cycli hebben een VTE-gerelateerde dood, een niet fatale PE, een proximale DVT (zonder PE) of een distale DVT (zonder PE of proximale DVT) doorgemaakt.
- 5 2. Recurrent VTE: Na een eerste recidief VTE stoppen patiënten met de initiële behandeling en starten daarna met 12 maanden behandeling met LMWH en VKA. Tijdens deze standaardbehandeling met VKA hebben patiënten nog steeds een risico op een recidief VTE. Recidief VTE kan elk moment plaatsvinden tijdens het leven van de patienten.
 - 10 3. Ernstige en klinisch relevante bloeding (MCRB): Patiënten met een ernstige en klinisch relevante bloeding kunnen een intracraniële hemorragie (ICH), andere ernstige bloeding (MBE) of een klinisch relevante bloeding (CRNMBE) krijgen. Een intracraniële hemorragie kan resulteren in permanente beperkingen, dood of herstel. Een MBE kan resulteren in dood of herstel. Het is aangenomen dat na een MBE of een ICH alle patiënten stoppen met de behandeling, en dus niet langer een verhoogd risico hebben op een bloeding, maar wel een risico op een recidief VTE. Patiënten kunnen dus maximaal twee ernstige bloedingen hebben (ICH of MBE, extra-cranieel) gedurende de gehele tijd dat ze worden behandeld met anticoagulantia: een event tijdens de eerste behandeling en de tweede tijdens de behandeling met LMWH/VKA.
 - 15 4. Andere bijwerkingen: Andere bijwerkingen van de behandeling die in het model zijn meegenomen zijn instabiele angina, myocard infarct, dyspepsia/indigestie. Patiënten met een niet fataal myocard infarct of instabiele angina pectoris hebben een kans op een chronisch ischemische hartaandoening of herstellen.
 - 20 5. CTEPH of PTS: Alle patiënten die in het model instromen na een index pulmonaire embolie (PE) hebben een verhoogd risico op chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie (CTEPH). Patiënten die in het model een eerste of een recidief PE krijgen hebben ook een kans dat ze CTEPH ontwikkelen. Alle patiënten die in het model instromen na een index diepveeneuze trombose (DVT) hebben een risico op post trombotisch syndroom (PTS). Patiënten met een eerste of recidief DVT lopen het risico dat ze ernstige PTS krijgen.
 - 25 6. Dood: Patiënten in alle gezondheidstoestanden kunnen dood gaan. Dit kan door zowel VTE-gerelateerde oorzaken of niet-gerelateerde oorzaken.
 - 30 7. Geen behandeling: Tijdens de behandeling of perioden van secundaire preventie, kunnen alle patiënten stoppen met de behandeling voor de vastgestelde behandelduur vanwege andere redenen dan een recidief VTE, ernstige bloeding of intracraniele hemorragie (ICH). Wanneer er sprake is van het stoppen met de behandeling gaan patiënten naar de gezondheidstoestand 'geen behandeling' waar ze nog steeds het risico hebben op een recidief VTE maar geen verhoogd risico op bloedingen.
 - 35
 - 40
 - 45
 - 50 Voor de kosten en utiliteiten gerelateerd aan DVT en MCRB is het volgende onderscheid gemaakt.
 - voor DVT: niet-fatale PE, proximale DVT en fatale trombotische events
 - voor MCRB: intracraniële hemorragie, extracranieel, klinisch relevante bloeding en fatale bloeding. De kans en verdeling van de
 - 55

events zijn afkomstig van de RECOVER-I en II studies.

In het model zijn kansen op events als volgt berekend:

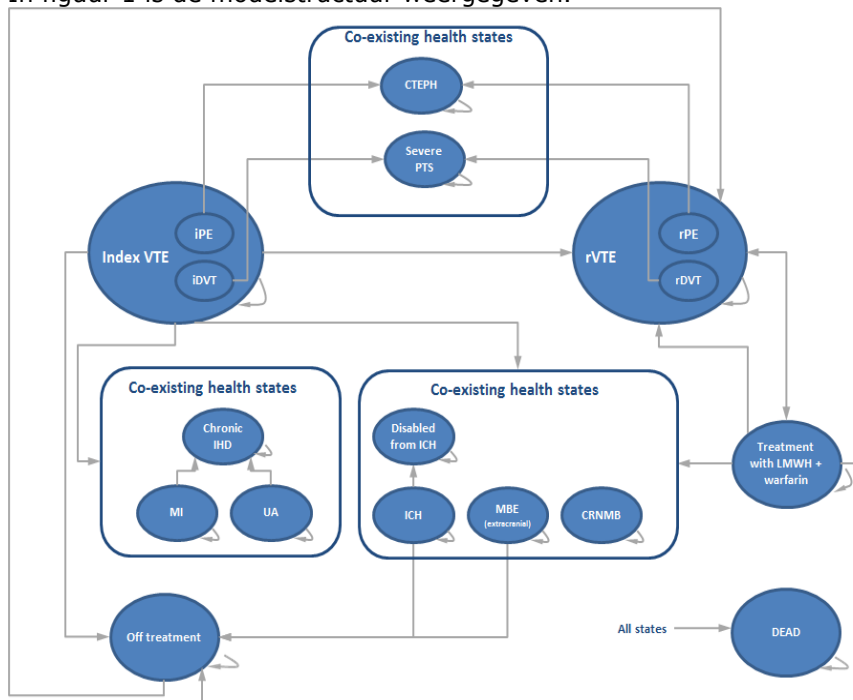
- 5 - Baseline kansen op recidief VTE en VTE gerelateerde doden en MCRB zijn berekend met behulp van de geobserveerde incidentie in de warfarine of placebo armen van de dabigatran studies. De incidentie gedurende de behandelperiode zijn log getransformeerd om het ontstaanspatroon uit de klinische studies beter te kunnen nabootsen. Voor secundaire preventie varieert de incidentie niet over de tijd. Kansen voor dabigatran zijn berekend door het behandel-effect (Hazard rate of relatief risico ten opzichte van warfarin/VKA) voor elk eindpunt met het risico in de VKA-arm te gebruiken.
- 10
- 15 - Voor meervoudige events in individuele patiënten is rekening mee gehouden door:
 - o Verdere risico's voor een recidief VTE: in het model kunnen patiënten maximaal 2 recidief VTEs krijgen
 - o Risico op MCRB gedurende behandeling: MCRB is gesplitst in ernstige bloedingen (MBE) (maximaal 2 ernstige bloedingen per patiënt) en klinisch relevante bloeding (CRNMBE) die kunnen tijdens elke cyclus optreden zolang de patiënt wordt behandeld met anticoagulantia.
- 20
- 25 - Het type event binnen het samengestelde eindpunt is bepaald door middel van de volgende conditionele kansen:
 - o De kans voor het krijgen van een fataal VTE event, niet fataal PE, proximaal DVT of distal DVT is conditioneel op het hebben van een recidief VTE event
 - o De kans op het krijgen van een intracraniale hemorragie, andere ernstige bloeding, fatale ernstige bloeding of klinisch relevante bloeding is conditioneel op het hebben van een ernstige en klinisch relevante bloeding
- 30
- 35 - De levenslange kans op recidief VTE na behandeling is berekend met behulp van de cumulatieve incidentie na 10 jaar door Prandone et al. (2007), waarbij is aangenomen dat er sprake is van een constante hazard.⁵
- 40 - Het risico op bloedingen na het stoppen van de behandeling is nul.
- 40 - Sterfte door andere oorzaken zijn afkomstig van CBS-statline voor 2012.¹⁰
- 45 - Kans op myocard infarct en instabiele angina pectoris zijn geschat op data uit de studies. De gerapporteerde fatale myocard infarcten in de studies zijn gebruikt om de kans op een fataal myocard infarct te schatten. De kans op myocard infarct, fataal myocard infarct en instabiele agina bij secundaire preventie zijn berekend als de som van de kansen bij behandeling en secundaire preventie studies. In alle analyses is aangenomen dat events plaatsvinden met een constante rate gedurende trial follow-up.
- 50 - Kans op indigestie (dispepsia) zijn geschat op basis van de geobserveerde incidentie in de RECOVER studies.
- 55 - CTEPH is een complicatie van PE en is geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De cumulatieve incidentie van CTEPH na PE in Pengo et al.¹¹ was 3,8% na 2 jaar, na die 2 jaar waren er geen nieuwe gevallen bij een follow-up duur van 10 jaar. In het model hadden alle index PE patiënten een kans op CTEPH tot 2

jaar na het event. Dit geldt ook voor latere PE events waarbij na 2 jaar de kans op CTEPH 0 was.¹¹

- Uit de literatuur blijkt dat milde PTS weinig effect heeft op de kwaliteit van leven, daarom is in het model alleen ernstige PTS meegenomen. De incidentie van ernstige PTS is gebaseerd op de studie van Prandoni et al. waarin de cumulatieve incidentie na 5 jaar 8,1% was. Deze kans op ernstige PTS is bij alle index DVT patiënten meegenomen in het model, daarna was de kans gelijk aan 0.
- In het model was de mogelijkheid meegenomen om te stoppen met de behandeling voor het eind van de maximale geplande behandelduur. Naast het stoppen met de behandeling na een ernstige bloeding, zijn de interventie specifieke stopkansen meegenomen. Interventie specifieke stopkansen omvatten de volgende redenen: bijwerkingen, verslechtering van al bestaande ziekte, therapieontrouw, andere bijwerkingen dan bloedingen en andere redenen.

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur van het model voor dabigatran bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE.

1.) *i* = index; *VTE* = veneuze trombo-embolie; *PE* = pulmonaire embolie; *DVT* = diep veneuze trombose; 2.) *r* = recidief; 3.) *ICH* = intracraniele hemorragie; *MBE* = ernstige bloeding; *CRNMBE* = klinisch relevante niet ernstige bloeding; 4.) *MI* = myocard infarct; *UA* = instabiele angina pectoris; *IHD* = ischemische hartziekte; 5.) *CTEPH* = chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie; *PTS* = post trombotisch syndroom

Modelaannames

Een overzicht van de modelaannames is te zien in tabel 3. Volgens de aanvrager zijn de aannames die niet expliciet zijn gebaseerd op de klinische studies van dabigatran besproken met Nederlandse klinische experts.¹² De namen van de klinische experts zijn vermeld onder het kopje validatie (paragraaf 2.5).

Tabel 3: Overzicht van gedane aannames

Aanname	Bron
<i>Behandeling</i>	
De behandelduur van eerste VTE met dabigatran is gelijk aan de behandelduur met de vergelijkende behandeling	De behandelduur komt overeen met de duur in de klinische studies en zijn bevestigd door de Nederlandse klinische experts
De duur van de acute parenterale behandeling is 5 dagen voor dabigatran en 9 dagen voor VKA in de base-case analyse (conform RECOVER studies)	Dit is een praktische aanname omdat er geen klinische reden is om langer dan 5 dagen een parenterale behandeling te geven bij dabigatran
Na een eerste recidief VTE event stoppen patiënten met de initiële behandeling en starten met een behandeling van 6 tot 12 maanden van LMWH/VKA	Nederlandse klinische experts ¹²
<i>Kansen</i>	
Base-case analyse: behandeling gevolgd door secundaire preventie, de kans op VTE en bloedingen in de eerste 6 maanden is gebaseerd op de RECOVER studies en in de volgende 18 maanden op de hoogrisico populatie in REMEDY	RECOVER I + II en RESONATE ^{6, 7, 8}
Maximaal 2 recidief VTEs kunnen plaatsvinden in de looptijd van het model	Nederlandse klinische experts ¹²
Maximaal 2 ernstige bloedingen (ICH, MBE of extra-cranieel) kunnen plaatsvinden tijdens de behandeling met anticoagulantia	Nederlandse klinische experts ¹²
Na een eerste MBE of ICH stoppen patiënten met de behandeling	Nederlandse klinische experts ¹²
Kans op myocard infarct, fataal myocard infarct en instabiele angina zijn berekend als de som van de kansen tijdens behandeling (RECOVER) en secundaire preventie (REMEDY of RESONATE) studies	RECOVER I + II en RESONATE ^{6, 7, 8}
Bloedingen die niet groot en klinisch relevant zijn hebben een verwaarloosbare impact op de kosten en kwaliteit van leven en zijn daarom niet meegenomen	Nederlandse klinische experts ¹²
Patiënten kunnen een CRNMBE ervaren in elke cyclus tijdens de behandeling en na het stoppen met de behandeling is deze kans verwaarloosbaar	Nederlandse klinische experts geven aan dat deze aanname voordelig voor VKA kan zijn ¹²
De kans op bloedingen voor VKA en dabigatran is hetzelfde na de studie follow-up. Deze kans is 0.	Nederlandse klinische experts ¹²
<i>Kosten</i>	
Kosten van een klinisch relevante bloeding zijn	Als conservatief geschat door

gelijk aan de kosten van een bezoek aan de huisarts	Nederlandse klinische experts ¹²
Kosten van ernstige PTS in nabehandeling zijn gelijk aan de kosten van twee bezoeken aan de huisarts	Nederlandse klinische experts ¹²
Patiënten met VKA gaan in maand 2 tot en met 6 1,9 keer per cyclus naar de trombosedienst en hierbij zijn ook reiskosten meegenomen. Dit gemiddelde van 1,9 is gebaseerd op de RECOVER I en II studies. Na 6 maanden behandeling met VKA zijn er gemiddeld 1,5 bezoeken per maand zoals in de zesde maand van de RECOVER studies.	RECOVER I en II ^{6, 7}
In de eerste maand van behandeling met VKA gaan patiënten 3,4 keer naar de trombosedienst en daarmee gaan reiskosten gepaard. Dit getal komt overeen met gemiddelde uit de RECOVER I en II studies	RECOVER I en II ^{6, 7}
Bij alle behandelopties is er een bezoek aan de huisarts in de eerste maand/cyclus en in de vierde maand/cyclus	Nederlandse klinische experts ¹²
Productiviteitsverliezen van 2 uur zijn geïnccludeerd voor elk bezoek aan de trombosedienst tijdens de behandeling met VKA en ook voor elk bezoek aan de huisarts	Nederlandse klinische experts ¹²
<i>Utiliteiten</i>	
Een disutiliteit voor de utiliteit bij VKA therapie is meegenomen, maar niet voor de behandeling met dabigatran	Nederlandse klinische experts. ¹² Hetzelfde als rivaroxaban vergoedingsdossier voor DVT
In de base-case analyse is de disutiliteit vanwege DVT en PE geschat op 6 weken wat de helft is van het maximum van 3 maanden	Het verschil in utiliteit tussen baseline en 3 en 6 maanden was vrijwel gelijk. Het effect op de utiliteit van deze events verdwijnt dus in 3 maanden en daar is de helft van genomen. Volgens de Nederlandse klinische experts was dit een conservatieve aanname
De duur van de impact van instabiele angina en myocard infarct op de kwaliteit van leven is 3 maanden	Nederlandse klinische experts ¹²

Tijdshorizon en cyclusduur

- 5 De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluit een levenslange tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling. Daarom is de analyse uitgevoerd met een levenslange tijdshorizon. De gemiddelde leeftijd was 54,7 jaar, 54,9 jaar en 55,4 jaar in respectievelijk de RECOVER, RECOVER II en RE-MEDY studies. In dit geval betekent dat
- 10 een duur van 60 jaar waardoor de jongste patiënten in het model over de 100 jaar zullen zijn.
De cyclusduur in het model is 1 maand oftewel 30 dagen.

Cohortgrootte en moment van instroom in model

- 15 Een hypothetisch cohort van 10.000 patiënten is gebruikt in het model.

Patiënten stromen het model in via gezondheidstoestand 1, zijnde een index VTE event. De patiënten hebben dus al een DVT of PE doorgemaakt en worden als ze het model inkomen behandeld met dabigatran of een VKA. Het is onduidelijk in het model wanneer de patienten instromen, namelijk gelijk na het index event of 3 maanden na het index event (DVT of PE).

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager geeft aan dat de analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief.

Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek: In het elektronisch model is niet duidelijk wanneer patienten instromen in het model, namelijk gelijk na het index event of 3 maanden na het index event. Daarnaast krijgen patiënten die met dabigatran worden behandeld eerst 5 dagen LMWH, maar patiënten die verder worden behandeld met VKA krijgen 9 dagen LMWH. De invloed van deze aanname is onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyse. De invloed van andere aannames die gedaan zijn in het model zijn met name onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses. Het is onduidelijk waarom deze niet allemaal zijn meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de analyse techniek, maar vindt het niet duidelijk wanneer patienten instromen in het model.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

Voor de base-case analyse zijn de patiëntenkarakteristieken gebruikt uit de RECOVER I en RECOVER II studies. Alle patiënten hadden acute symptomatische proximale DVT of PE waarbij een behandeling van tenminste 6 maanden met anticoagulantia passend werd gevonden. Verder waren de patiënten gemiddeld 54,70 jaar oud, ongeveer 40% was vrouw, 70% had als index event DVT, 20% PE en ongeveer 10% had zowel DVT als PE.^{6,7}

Voor de secundaire preventie fase in de base-case analyse werden patiënten met een verhoogd risico op recidief VTE meegenomen. Deze populatie is daarom gebaseerd op de patiënten in de RE-MEDY studie.⁸ In de scenarioanalyse voor secundaire preventie is er gebruik gemaakt van de patiëntenkarakteristieken van de RE-SONATE studie, waar de patiënten in de controle-arm behandeld werden met placebo.⁹ In zowel de RE-MEDY als de RE-SONATE studie waren de patiënten gemiddeld ongeveer 55 jaar oud, was 40% (RE-MEDY) tot 45% (RE-SONATE) van de patiënten vrouw en had ongeveer 65% als index event DVT, 25% PE en tussen de 5 en 10% zowel DVT als PE.^{8,9}

Effectiviteit

Klinische effecten

5 De primaire uitkomstmaat in de registratiestudies was de incidentie van recidief symptomatische, objectief bevestigde veneuze trombo-embolie en gerelateerde sterfte. Veiligheidseindpunten zijn ondermeer bloedingen, acuut coronair syndroom, andere bijwerkingen en resultaten van leverfunctie testen.

10 In het model zijn de primaire uitkomstmaten het aantal gewonnen levensjaren (LYG) en de voor kwaliteit van leven gecorrigeerde gewonnen levensjaren (QALY). Daarnaast waren de volgende events meegenomen:

- Alle recidief VTE inclusief symptomatische recidief niet-fatale VTE events, alle niet fatale DVT en PE en VTE gerelateerde sterfte
- Alle ernstige of klinisch relevante bloedingen: niet-fatale ernstige en klinisch relevante bloedingen, intracraniële hemorragie, andere ernstige bloedingen, klinisch relevante niet-ernstige bloedingen en sterfte door bloedingen
- Dood door myocard infarct
- Dood door instabiele angina
- PTS: post trombotisch syndroom
- 20 -CTEPH: Chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie

25 De kans op events gedurende de behandelfase waren afkomstig van de klinische studies (RECOVER I en II) en meta-analyses, terwijl de kans op events gedurende de secundaire preventie fase waren afgeleid van de RE-MEDY studie.^{6,7,8}

30 Tabel 4 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen gedurende de behandelfase in het model. Deze gegevens zijn gepoolde data uit de RECOVER I en II studies.

Tabel 4: Effectiviteit van dabigatran en LMWH/VKA gedurende de behandeling

	<i>dabigatran</i> <i>n (%)</i> <i>N = 2553</i>	<i>LMWH/VKA</i> <i>N = 2554</i>	<i>Hazard ratio</i> <i>(95% CI)</i>
<i>Uitkomsten – efficacy</i>			
Primair eindpunt VTE of gerelateerde sterfte			
Gedurende 6 maanden	60 (2,4)	55 (2,2)	1,09 (0,76–1,57)
Tijdens de studieperiode en 30 dagen extra follow-up	68 (2,7)	62 (2,4)	1,09 (0,77–1,54)
Symptomatische DVT*	40 (1,6)	34 (1,3)	
Symptomatische niet-fatale PE*	18 (0,7)	18 (0,7)	
Dood gerelateerd aan PE*	2 (0,1)	3 (0,1)	
Alle doden	46 (1,8)	46 (1,8)	1,0 (0,67–1,51)
<i>Uitkomsten - veiligheid</i>			
Voor de start van een medicijn in de studie (dabigatran of LMWH/VKA)			
Ernstige bloeding	37 (1,4)	51 (2,0)	0,73 (0,48–1,11)
Intracraniële bloeding	2 (0,1)	5 (0,2)	

Ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloeding	136 (5,3)	217 (8,5)	0,62 (0,50-0,76)
Alle bloedingen	411 (16,1)	567 (22,2)	0,70 (0,61-0,79)
Voor de start met orale medicijnen (dabigatran of VKA)			
Ernstige bloeding	24 (1,0)	40 (1,6)	0,60 (0,36- 0,99)
Intracranieële bloeding	2 (0,1)	4 (0,2)	
Ernstige en klinisch relevante niet-grote bloeding	109 (4,4)	189 (7,7)	0,56 (0,45- 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4)	503 (20,4)	0,67 (0,59- 0,77)
Acuut coronair syndroom (ACS)			
Elk event gerelateerd aan ACS	9 (0,4)	5 (0,2)	
Myocard infarct	8 (0,3)	4 (0,2)	

* Deze events zijn onderdeel van het primaire eindpunt. In het geval patiënten twee verschillende events ervaren, wordt alleen het eerste event meegerekend.

Transitiekansen

- 5 Hazard ratio's (HR), indien beschikbaar, en relatieve risico's (RR) voor rVTE en bloeding gedurende de behandelfase zijn afkomstig van de RECOVER studies en de meta-analyse over deze studies.^{6,7} Alle relevante HR en RR van de relevante events gedurende de secundaire preventie fase zijn afkomstig uit de RE-MEDY studie (base-case) of de RE-SONATA studie (scenarioanalyse).

15 Omdat het model een cycluslengte van 1 maand heeft zijn de kansen op een event geobserveerd in de klinische studies omgezet naar maandelijks transitiekansen. Tijdens de klinische studie bleek dat de rate voor rVTE het hoogst in de eerste behandelmaand was en daarna geleidelijk over de tijd afnam. Hetzelfde geldt voor het primaire veiligheidseindpunt 'ernstige en klinisch relevante bloeding'. Daarom zijn de kansen op rVTE en een ernstige en klinisch relevante bloeding tijdens de behandelperiode log getransformeerd om dit tijdsaspect mee te nemen

20 waarbij gebruik is gemaakt van de volgende formule:

$$\text{Cyclus rVTE} = \log(T^{(1/rVTE)}) \text{ (aantal dagen aan het eind van de cyclus)}$$

25 Waarbij rVTE is de rate van het aantal rVTE geobserveerd in de klinische studie over de periode T (T is uitgedrukt in aantal dagen).

25 Voor de secundaire preventie en periode na de behandeling zijn de cycluskansen bepaald met behulp van onderstaande formule uitgaande van constante hazards:

$$p_u = 1 - [(1 - r_t)]^{(u/t)}$$

30 Waarbij p_u de kans is op cyclusblijftijd u en r_t het risico (incidentie) is op tijdstip t (u en t zijn beiden in maanden).

35 De kans op rVTE na het stoppen van de behandeling is afkomstig uit Prandoni et al.⁵ Na het einde van de follow-up van de studie is de kans op rVTE voor patiënten zonder behandeling geschat op basis van data uit Prandoni et al.⁵ waarbij een constante hazard is aangenomen.⁵ Het risico op sterfte als gevolg van bloedingen na stoppen van de behandeling is gelijk aan nul bij patiënten die in totaal 24 maanden (6 maanden + 18

maanden secundaire preventie) zijn behandeld. In het model lijkt het dat een kans op sterfte na een ernstige bloeding niet gelijk is aan nul na eerdere behandeling met VKA. Zo is die sterftekans bij behandeling met dabigatran na 6 maanden al nul, maar dit is niet het geval bij behandeling met VKA. Deze gegevens zijn afkomstig uit de REMEDY studie (secundaire preventie) waar geen enkele patiënt die met dabigatran werd behandeld een fatale bloeding had.

Het aantal patiënten met blijvende invaliditeit na een intracranieële hemorragie is berekend op basis van data van Rosand et al.¹³ De kans op acuut coronair syndroom (ACS), zijnde myocard infarct of instabiele angina pectoris, en hartdood zijn geschat met behulp van de RECOVER studies.^{6,7} Echter de kans op een gastro-intestinale bloeding is niet goed terug te vinden, omdat hier geen specifieke of unieke toestand voor is meegenomen in het model. De aanvrager geeft aan dat een gastro-intestinale bloeding als bloeding is gedefinieerd. Afhankelijk van de ernst van de bloeding valt een gastro-intestinale bloeding onder de categorie ernstige of niet-ernstige bloeding. Bij niet-ernstige bloeding wordt daarbij ook nog onderscheid gemaakt tussen klinisch relevante en klinisch niet-relevante bloedingen. De kans op een chronische aandoening na ACS zijn geschat met behulp van een studie van Brouwer et al.¹⁴ Het risico op cardiovasculaire en andere bijwerkingen wordt eenmalig in het model toegepast in cyclus 4 (na 3 maanden behandeling) en geeft het risico op bijwerkingen tijdens de behandeling en secundaire preventie in de klinische studies weer. Voor patiënten die eerder zijn gestopt met de behandeling is het risico op bijwerkingen nul. Alle cardiovasculaire doden in het model zijn gerelateerd aan een myocard infarct. De kans op indigestie is gebaseerd op de data uit de RECOVER studies.^{6,7} Chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie (CTEPH) is een complicatie van PE en is geassocieerd met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De cumulatieve incidentie van CTEPH na PE was 3,8% na twee jaar in Pengo et al. en daarna was het gelijk aan nul.¹¹ Na elke PE event (zowel index als recidief) hebben patiënten 2 jaar een risico op CTEPH. In het model wordt aangenomen dat de kans op post trombotisch syndroom (PTS) hetzelfde is over de behandelingen. De incidentie van PTS is afkomstig van Prandoni et al.¹⁵ De studie rapporteerde een cumulatieve incidentie van ernstige PTS van 8,1% na 5 jaar. Alle patiënten met een index DVT of een recidief DVT hebben 5 jaar lang een kans op het krijgen van PTS. Vijf jaar na het hebben van een DVT hebben patiënten geen kans meer op PTS.

Sterftekansen als gevolg van andere oorzaken zijn afkomstig van het CBS Statline waarbij gebruik is gemaakt van sekse en leeftijdsspecifieke kansen.¹⁰ Bij de start van het model wordt er gebruik van de specifieke sterftecijfers en die worden elke modelcyclus afgestemd op de populatie.

In de probabilistische gevoeligheidsanalyse is het risico op events getrokken uit bèta distributies, waarbij HRs en RRs is getrokken uit de log schaal van een normale distributie gedefinieerd door het gemiddelde en de 95% betrouwbaarheidsintervallen. Dit is echter niet het geval voor de kans op recidief VTE, voor de distributie van die kansen is een normale verdeling gebruikt. Volgens de aanvrager was de steekproef groot genoeg om de centrale limietstelling te behouden waardoor er een normale verdeling kan worden gebruikt.

Voor een overzicht van de resulterende hazard risico's, zoals gebruikt in het model, zie tabel 5. Op basis van deze risico's zijn de overgangskansen

in het model bepaald. Hierbij is de aanvrager uitgegaan van een hazard ratio voor verschillende events bij de behandeling met VKA van 1 en dus is de hazard voor events bij de behandeling met dabigatran ten opzichte van VKA.

5

Tabel 5: Overzicht van de hazard ratio's (95% CI)

Parameter	HR	Bron
<i>Behandeling: recidief VTE</i>		
Dabigatran	1,09 (0,77-1,54)	RE-COVER meta-analysis ⁷
VKA	1,00 (1,00-1,00)	RE-COVER meta-analysis ⁷
<i>Behandeling: ernstige bloeding</i>		
Dabigatran	0,56 (0,45-0,71)	RE-COVER meta-analysis ⁷
VKA	1,00 (1,00-1,00)	RE-COVER meta-analysis ⁷
<i>Secundaire preventie: recidief VTE</i>		
Dabigatran	1,44 (0,78-2,64)	RE-MEDY ⁸
VKA	1,00 (1,00-1,00)	RE-MEDY ⁸
<i>Secundaire preventie: ernstige bloeding</i>		
Dabigatran	0,55 (0,41-0,72)	RE-MEDY ⁸
VKA	1,00 (1,00-1,00)	RE-MEDY ⁸
Incidenten uitkomsten na de behandelperiode en follow-up studie	40% (35%-44%)	Prandoni et al.,2007 ⁵
<i>Kans op cardiovasculaire events</i>	<i>Myocard infarct</i>	<i>Instabiele angina pectoris</i>
<i>Behandelperiode</i>		
Dabigatran	0,31%	0,04%
VKA	0,16%	0,04%
<i>Secundaire preventie</i>		
Dabigatran	0,63%	0,21%
VKA	0,07%	0,21%
<i>Periode na de behandeling</i>		
VKA herbehandeling	0,16%	0,04%
Zonder behandeling	0	0
Cumulatieve incidentie van CTEPH na 2 jaar in PE (%)	3,8%	Aanname

Utiliteiten

10 Kwaliteit van leven gegevens (utiliteiten) voor recidief DVT, PE en bloedingen zijn gebaseerd op de in de RECOVER studies verzamelde EQ-5D data. Utiliteiten voor andere events en zorggebruik zijn gebaseerd op gepubliceerde literatuur voornamelijk afkomstig van Nederlandse studies. In de RECOVER studies is de EQ-5D vragenlijst afgenomen op dag 1, na 3 maanden en 6 maanden. Volgens de aanvrager waren er geen significante verschillen in de EQ-5D scores tussen de behandelgroepen in beide studies. Daarom is er voor het model gebruik gemaakt van de gepoolde resultaten. De utiliteiten zijn daarbij berekend met behulp van het Britse 'tarief' voor de EQ-5D. Het is hierdoor niet duidelijk in welke mate deze utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. Echter deze utiliteiten worden voor beide behandelingen gebruikt, waardoor het verschil tussen de behandelgroepen waarschijnlijk gering zal zijn. De disutiliteit voor de utiliteiten voor DVT en PE zijn geschat door te kijken

15

20

naar het verschil tussen de gemiddelde baseline utiliteit en de utiliteit na 3 maanden bij patiënten met alleen symptomatische index DVT en alleen symptomatische index PE. Het aantal patiënten met een rVTE event was relatief klein (in totaal 54 patiënten op een totaal van 2.535 patiënten in de RECOVER I studie). Vanwege de vaststaande meetmomenten is de kans groot dat het recidief event plaatsvond rondom een meetmoment, waardoor het effect van het recidief event op de kwaliteit van leven lastig is te schatten. Daarnaast is het volgens de aanvrager onduidelijk hoe lang het disutiliteit vanwege een VTE event moet worden toegepast. Uit de gegevens blijkt volgens de aanvrager dat VTE events 3 maanden of minder een invloed hebben op de kwaliteit van leven. Daarom is door de aanvrager aangegeven dat ze uitgaan van een duur van de disutiliteit van 6 weken, dus de helft van de maximale 3 maanden. Deze aanname is onderzocht in een univariate gevoeligheidsanalyse, Deze aanname was bij voorkeur ook onderzocht in een scenarioanalyse en in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Patiënten hebben bij het instromen in het model de utiliteit die overeenkomt met hun leeftijd en geslacht, waarbij de utiliteit afneemt gedurende de tijd in het model vanwege de impact van leeftijd. Deze disutiliteiten zijn afkomstig uit de Nederlandse algemene bevolking.¹⁶ Disutiliteiten gerelateerd aan VTE en bijwerkingen zijn afgetrokken van de baseline utiliteiten. Deze waarden zijn vastgezet in de PSA om counterintuïtieve relatieve waarden te voorkomen.

Voor recidief DVT en PE events is de impact van 6 maanden behandeling met VKA toegevoegd (een disutiliteit van -0.012). Deze disutiliteit is afkomstig van een Italiaanse studie onder 48 patiënten die een trombosekliniek bezochten.¹⁷ In een univariate gevoeligheidsanalyse is de invloed van de disutiliteit voor de behandeling met VKA onderzocht. De disutiliteiten voor alle ernstige bloedingen en klinische relevante bloedingen zijn afkomstig uit een analyse van de EQ-5D data uit de RECOVER studies. De disutiliteit voor ernstige bloedingen is daarbij gelijk aan het verschil in de verschillscore in de gemiddelde utiliteit in de periode tussen baseline en na 6 maanden bij patiënten met alleen een index VTE event en patiënten met een index VTE event en een ernstige bloeding. Dit verschil is volgens de aanvragers -0,13 (=0,16-0,29). De disutiliteit voor klinisch relevante bloedingen is gelijk aan het verschil tussen de gemiddelde EQ-5D score van baseline en na 6 maanden tussen patiënten met alleen een index VTE en patiënten met een index VTE en een klinisch relevante bloeding. Dit verschil en dus de disutiliteit is -0,04 (=0,25-0,29). De disutiliteiten van patiënten die beperkt zijn na een intracraniale hemorragie zijn afkomstig uit een Nederlandse studie van Baeten et al. uit 2010.¹⁹ Disutiliteiten voor patiënten die een myocard infarct en instabiele angina hebben gehad komen uit de studie van Sullivan et al.¹⁹ Een aanname is dat de duur van indigestie gelijk is aan de behandelduur. Het bijbehorende disutiliteit is afkomstig uit een studie naar patiënten met chronisch maagzuur.²⁰ De utiliteit van 0,56 voor patiënten met chronische trombo-embolische pulmonaire hypertensie is afkomstig uit een studie van McKenna et al.²¹ Een overzicht van alle utiliteiten die gebruikt zijn in het model zijn te vinden in tabel 6.

Tabel 6: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

<i>Parameter</i>	<i>Utiliteit</i>	<i>Distributie</i>	<i>Bron</i>
Leeftijd 18-24 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,976; 0,925	Fixed	16

Leeftijd 25-34 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,945; 0,907	Fixed	16
Leeftijd 35-44 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,953; 0,917	Fixed	16
Leeftijd 45-54 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,902; 0,877	Fixed	16
Leeftijd 55-64 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,913; 0,866	Fixed	16
Leeftijd 65-74 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,878; 0,894	Fixed	16
Leeftijd ≥ 75 jaar (gewicht voor mannen, vrouwen)	0,910; 0,787	Fixed	16
Voor behandeling met VKA (disutiliteit), (SD)	-0,012 (0,016)	Gamma	Marchetti et al. ¹⁷
Voor behandeling met dabigatran (disutiliteit)	0	Fixed	NL Expert opinie ¹²
Proximale of distale DVT (disutiliteit geldt voor 6 weken)	-0,250	Normaal ^a	Gebaseerd op data van MAPI Full Report BI15850A ²²
PE (disutiliteit toegepast voor 6 weken)	-0,250	Normaal ^a	Gebaseerd op data van MAPI Full Report BI15850A ²²
ICH event of andere ernstige bloeding (disutiliteit gebruikt in maand van event)	-0,130	Gamma ^b	Gebaseerd op data van MAPI Full Report BI15850A ²²
Beperkt door ICH (disutiliteit levenslang)	-0,38	Gamma ^b	Baeten et al. ¹⁸
CRNMBE (disutiliteit gebruikt in de maand van het event)	-0,040	Gamma ^b	Gebaseerd op data van MAPI Full Report BI15850A ²²
Chronische complicaties van MI (disutiliteit gebruikt voor 3 maanden of gebruiker bepaalde duur)	-0,063	Gamma ^b	Sullivan et al. ¹⁹
Chronisch instabiele angina (disutiliteit gebruikt voor 3 maanden of gebruiker bepaalde duur)	-0,085	Gamma ^b	Sullivan et al. ¹⁹
Dispepsia/indigestie (disutiliteit gebruikt tijdens behandeling)	-0,040	Gamma ^b	Gerson et al. ²⁰
CTEPH (disutiliteit)	-0,44	Gamma ^b	McKenna et al. ²¹
Ernstige PTS (disutiliteit), (SD)	-0,070 (0,060)	Gamma	Lenert & Soetikno ³

SD = standaard deviatie.

^a Verandering in gemiddelde van baseline tot 3 maanden (MAPI rapport 2014). In de probabilistische analyse, de gemiddelde baseline en 3-maanden waarden waren individueel getrokken van normale distributies gedefinieerd door het gemiddelde en de standard error (standaard error was berekend van de standaard deviatie en N) en het verschil is berekend voor elke trekking.

^b Variantie was niet gerapporteerd, de standard error is geschat op 25% van het gemiddelde.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Een overzicht van alle kosten is te vinden in tabel 7.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2013. De volgende volumes van het zorggebruik zijn berekend voor het model: medicijngebruik, VKA monitoring, aantal events, tijd in een gezondheidstoestand (follow-up kosten), kosten van informele zorg en andere kosten. Uit het dossier blijkt dat de volumes van monitoring afkomstig waren van de RECOVER I en II studies en een meta-analyse.^{6,7} Om de kosten van events te berekenen zijn Nederlandse studies gebruikt waarbij indien nodig de kosten zijn aangepast aan 2013. Het is echter niet duidelijk of deze volumes voor zorggebruik gerelateerd aan monitoring uit de RECOVER studies representatief is voor het zorggebruik in Nederland.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De aanvrager geeft aan de medicijnkosten, bezoek aan de huisarts, huisbezoek door verpleegkundige voor het injecteren van LMWHs, standaard huisbezoek door verpleegkundige, instructiekosten voor het zelf injecteren van VKA, kosten van INR monitoring, reiskosten voor huisbezoek verpleegkundige, en kosten gerelateerd aan events en gerelateerde follow-up kosten zijn meegenomen in het model.

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. In het model zijn alleen de reiskosten voor patiënten naar de trombosedienst meegenomen. Reiskosten naar het ziekenhuis of andere zorgverleners gerelateerd aan events zijn niet meegenomen in het model.

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn voornamelijk productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. In het model zijn kosten van productiviteitsverliezen voor bezoek aan de trombosedienst en bezoek aan de huisarts. Voor elk bezoek is 2 uur aan productiviteitsverliezen meegenomen. Volgens de Federatie van Nederlandse Trombosediensten is dat een overschatting en zijn de werkelijke duur van de productiviteitsverliezen 1 uur. Kosten van productiviteitsverliezen zijn meegenomen voor DVT, PE en myocard infarct, maar niet voor andere ervaren events. Tijdskosten van de mantelzorger zijn toegevoegd aan de algehele kosten van alle patiënten die een intracraniale hemorragie hebben gekregen. De kosten van productiviteitsverliezen door sterfte voor pensionering zijn niet meegenomen in het model. De aanvrager geeft aan dat dit niet is gebeurd omdat het voor hun onduidelijk is voor welke

periode productiviteitsverliezen moeten worden meegenomen in het geval van sterfte.

5 Tabel 7 beschrijft de eenheidskosten van de verschillende goederen en diensten die gebruikt zijn voor het berekenen van de kosten in het model.

Tabel 7: Eenheidskosten zoals gebruikt in het model (2013 €)

Zorggebruik	Omschrijving (inclusief bron)	Prijzen
<i>Medicijnkosten (dagelijkse kosten)</i>		
Dabigatran 110 mg	AIP, Z-index; gebaseerd op tweemaal daags 110mg	€2,30 ²³
Dabigatran 150 mg	AIP, Z-index; gebaseerd op tweemaal daags 150mg	€2,30 ²³
VKA	Gewogen gemiddelde gebaseerd op medicijngebruik data (zie KCR). Kosten voor acenocoumarol (80%, 2 mg) en fenprocoumon (20%, 3 mg) zijn afkomstig van de Z-index.	€0,042 ^{23,24}
LMWH (gewogen gemiddelde)	Gewogen gemiddelde voor de kosten van enoxaparin, dalteparin, tinzaparin en nadroparin.	€10,65 ^{23,24}
<i>Administratie en monitoring</i>		
Bezoek aan huisarts	Aanname 1 bezoek bij start van de behandeling en 1 extra bezoek in cyclus 4 van het model. Nederlandse kostenhandleiding (28).	€30,54 ²⁵
Reiskosten voor patiënten voor bezoek aan trombosedienst	Patiënten die INR controle hebben bij de trombosedienst hebben reiskosten voor een afstand van 5 km. 1/3 van de patiënten reizen met hun eigen auto, 1/3 met een taxi en 1/3 met openbaar vervoer. $((3+5*0,2)/3+(5*0,2)/3+(3,5+5*2)/3)=€6,17$ Deze kosten zijn toegepast bij 43,8 % van de patiënten (exclusief 14,9% van de patiënten met zelfmonitoring en 40,8% die thuis gecontroleerd worden).	€2,73 ²⁵
Reiskosten verpleegkundige voor een INR controle aan huis	Bij 40,8% van de patiënten vindt INR controle thuis plaats. Kosten van €0,48/km is gebaseerd op NZa beleidsregel BR/CU-2123.	€0,98 ²⁶
Kosten INR controle tijdens titratieperiode (per bezoek)	Deze schatting op de kosten is voornamelijk gebaseerd op de som van de arbeidskosten voor INR controle (€8,09) en materiaalkosten (€2,28) afkomstig van NZa beleidsregel BR/CU-2123 en is toegepast voor 85,1% van de patiënten die gebruik van de trombosediensten of thuis worden gecontroleerd (i.e. exclusief 14,9% van de patiënten die zelf meten) $(€8,09+€2,28)*(1-0,149)=€8,82$ Verder de kosten van INR controle tijdens de titratieperiode zijn inclusief de geschatte reiskosten van patiënten die de trombosedienst bezoeken (€2,73) en de reiskosten van een verpleegkundige (0,98).	€12,54 ²⁶
Zelfmonitoring INR (per maand)	Kosten van zelfmanagement INR-controle na de titratieperiode is berekend met de volgende componenten: jaarlijkse arbeidskosten (€247.72), materiaalkosten per jaar (€742.45) (NZa tarieven in BR/CU-2123). Deze kosten zijn meegenomen voor 14,9% van de patiënten die zichzelf controleren.	€12,29 ²⁶
Zelfmonitoring INR initiële kosten in de eerste maand	De kosten van zelfmanagement van INR in de eerste maanden van de behandeling bevat de volgende kostcomponenten: arbeidskosten voor de training (€291,01), materialen voor training (€233,61), en eerder geschatte reguliere kosten voor zelfmanagement (NZa tarieven in BR/CU-2123). Deze kosten zijn voor de 14,9% van de patiënten die zichzelf monitoren.	€90,46 ²⁶
Allocatie van patiënten voor	In de Nederlandse studie van Postma et al. kreeg 74% van de patiënten LMWH thuis dmv zelfinjectie.	27, 28

parenterale toediening	7% van de patiënten hadden problemen met zelfinjectie en kregen de injectie van een verpleegkundige. Daarnaast de verdeling van patiënten van acute parenterale toediening is aangepast voor het percentage gehospitaliseerde patiënten vanwege DVT (52%) en voor PE (90%) gebaseerd op de studie van Bellen.	
LMWH thuis, injectie door verpleegkundige (per dag)	Huisbezoek door verpleegkundige voor het injecteren van LMWH (€16.19 per dag) (Postma et al.).	€17,50 ²⁷
LMWH thuis, zelfinjectie	Patiënten die zichzelf injecteren maar toch ook huisbezoek van verpleegkundige krijgen vanwege andere redenen (Postma et al.).	€6,74 ²⁷
LMWH thuis, zelfinjectie (training patiënt)	Patiënten die zichzelf injecteren met LMWH krijgen daarvoor 1 training (Postma et al.).	€16,77 ²⁷
LMWH, toediening in kliniek inclusief reiskosten (per dag)	De aanname is gedaan dat patiënten die LMWH bij de trombosedienst krijgen dezelfde kosten maken als INR controle bij de trombosedienst. Arbeidskosten (€8,09) en materiaalkosten (€2,28) afkomstig van NZa beleidsregel BR/CU-2123 en reiskosten naar de kliniek	€16,54 ²⁵
Kosten productiviteitsverliezen voor leeftijdsgroep 55-60 (per uur)	Kosten voor elk uur productiviteitsverliezen is berekend als gewogen gemiddelde kosten voor werkenden en niet-werkenden in Nederland in leeftijdsgroep 55-60.	€30,56 ²⁵
Kosten productiviteitsverliezen voor leeftijdsgroep 60-65 (per uur)	Kosten voor elk uur productiviteitsverliezen is berekend als gewogen gemiddelde kosten voor werkenden en niet-werkenden in Nederland in leeftijdsgroep 60-65.	€23,37 ²⁵
Kosten productiviteitsverliezen gerelateerd aan hospitalisatie	Productiviteitsverliezen geassocieerd met hospitalisaties vanwege DVT (0,63 dagen) en PE (7 dagen) zijn gebaseerd op studie van Ten Cate-Hoek et al. en data vanwege hospitalisatie vanwege myocard infarct (5,6 dagen) is gebaseerd op Soekhlal et al. Daarbij is uitgegaan van een werkdag van 8 uur en gecorrigeerd voor de weekeinden.	25, 29
<i>Veneuze trombo-embolie</i>		
Pulmonaire embolie	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al. en verder meegenomen: bezoek aan specialist, bloedonderzoek, laboratorium procedures en ziekenhuisdagen.	€4.221 ²⁹
Kosten van diagnosticeren recidief PE- bezoek aan SEH ¹	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al.	€167,28 ²⁹
Kosten van diagnosticeren recidief PE – borst röntgenfoto	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al.	€156,15 ²⁹
Kosten van diagnosticeren recidief PE – electrocardiogram	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al.	€29,98 ²⁹
Proximale DVT (zonder PE)	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al. en verder meegenomen: bezoek aan specialist, compressie therapie, steunkousen en ziekenhuisdag.	€1.187 ²⁹
Alleen distale DVT	Aanname zelfde kosten als voor proximale DVT.	€1.187 ²⁹
<i>Intracraniale hemorragie</i>		
Acute zorg	De kosten zijn een gewogen gemiddelde waarin kosten van hospitalisatie zijn geschat voor de eerste maand van een acute behandeling voor verschillende soorten beperkingen. Kosten zijn afkomstig van Baeten et al. 2003	€32.754 ¹⁸

Lange termijn zorg	Lange termijn kosten van ICH zijn geschat als een gewogen gemiddelde gebaseerd van aparte lange termijn kosten geschat op verschillende niveaus van beperkingen als gevolg van ICH met een distributie geobserveerd in de studie van Rosand et al.	13
Milde directe zorgkosten (per kwartaal)	Kostenschatting van Baeten et al.	€592 ¹⁸
Moderate directe zorgkosten (per kwartaal)	Kostenschatting van Baeten et al.	€4.567 ¹⁸
Ernstige directe zorgkosten (per kwartaal)	Kostenschatting van Baeten et al.	€5.838 ¹⁸
Milde informele zorg (tijd mantelzorg) kosten (per kwartaal)	Kosten van informele zorg gebaseerd op een week van een Nederlandse studie door van den Berg et al., gebruik makend van opportuniteitskosten en de proxy good methode.	€3.092 ³⁰
Moderate informele zorg (tijd mantelzorg) kosten (per kwartaal)	Kosten van informele zorg gebaseerd op een week van een Nederlandse studie door van den Berg et al., gebruik makend van opportuniteitskosten en de proxy good methode.	€4.086 ³⁰
Ernstige informele zorg (tijd mantelzorg) kosten (per kwartaal)	Kosten van informele zorg gebaseerd op een week van een Nederlandse studie door van den Berg et al., gebruik makend van opportuniteitskosten en de proxy good methode.	€5.080 ³⁰
Andere kosten MBE	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al.	€4.969 ²⁹
Kosten CRNMBE	Aanname bezoek aan huisarts. Nederlandse kostenhandleiding	€ 30,54 ²⁵
<i>Jaarlijkse kosten van ernstige PTS</i>		
Jaar 1	Kostenschatting van Ten Cate-Hoek et al.	€ 25.073 ²⁹
Jaar 2+	Aanname kosten van 2 huisartsbezoeken. Kosthandleiding	€ 61,50 ²⁵
<i>Myocard infarct</i>		
Acute zorg	Kostenschatting van Soekhlal et al.	€ 5.021 ³¹
Lange termijn kosten (per maand)	Kostenschatting van Greving et al.	€ 96,74 ³²
<i>Instabiele angina</i>		
Acute zorg	Kostenschatting van Boersma et al.	€ 5.351 ³³
Lange termijn kosten (per maand)	Niet van toepassing	NA
Dispepsia (per maand)	PPI(Omeprazol 20mg) gebaseerd op NHG-Standaard Maagklachten (derde herziening)	€0,69 ²⁷
<i>CTEPH</i>		
Pulmonaire endarterectomie	Overgenomen van Rivaroxaban submittie. Gebaseerd op studie van Mayer et al. pulmonaire endarterectomie wordt toegepast bij 56,8% van de patiënten.	€7.121 ^{24,34}
Maandelijks kosten	Overgenomen van rivaroxaban dossier	€84 ²⁴

¹ SEH: spoedeisende hulp

De gebruikte prijzen zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

5

Discussie inputgegevens:

- In de RECOVER studies is de EQ-5D op vaste tijdstippen afgenomen en daarna gewaardeerd met het Britse 'tarief' om de utiliteiten te berekenen.

Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze berekende utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. Daarnaast zorgt het gebruik van zowel Britse als Nederlandse tarief voor variatie in de utiliteiten.

- 5 - De aanvrager is er vanuit gegaan dat VTE events minder dan 3 maanden een invloed hebben op de kwaliteit van leven. In het model zijn daarom gedurende 6 weken een disutiliteit meegenomen na een VTE event. Deze aanname is onderzocht in een univariate gevoeligheidsanalyse.
- 10 - De kosten van productiviteitsverliezen zijn meegenomen voor monitoring, zoals bezoek aan de trombosedienst en de huisarts, en DVT, PE en myocard infarct. Productiviteitsverliezen als gevolg van een andere ernstige bloeding of door sterfte zijn niet in de analyses meegenomen.
- 15 - In het model is er geen specifieke gezondheidstoestand meegenomen voor gastro-intestinale bloedingen, maar vallen die gastro-intestinale bloedingen onder de verschillende categorieën bloedingen.

20 Conclusie inputgegevens: Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de beschrijving van de inputgegevens. Dit heeft te maken met de gebruikte utiliteiten, het beperkt meenemen van productiviteitsverliezen en de onduidelijkheid rondom gastro-intestinale bloedingen.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

25 Volgens de aanvrager is de structuur en de inputdata van het model op verschillende manieren gevalideerd. Dit is gedaan via een klinische validatie, kwaliteitscontrole en een vergelijking van de schattingen in het model met empirische data.

30 Klinische validatie

Het model is besproken met een panel van klinische experts uit het Verenigd Koninkrijk op verschillende momenten in de periode 2008-2014 en in Nederland op 16 september 2014. In Nederland zaten de volgende clinici in het panel:

- 35 - Mariëlle Broeders (longarts, Den Bosch)
- Harry Büller (hoogleraar vasculaire geneeskunde, AMC)
- Rob Fijnheer (internist Meander Amersfoort, medisch leider trombosedienst)
- 40 - Saskia Middeldorp (hoogleraar vasculaire geneeskunde, AMC)
- Ruud Oudega (huisarts, Julius centrum Utrecht)

Kwaliteitscontrole

45 De kwaliteitscontrole is uitgevoerd door modelleers die niet betrokken waren bij het ontwikkelen van het model met behulp van een tevoren gespecificeerd testplan. Dit testplan omvatte een verificatie van alle inputdata met de oorspronkelijke bron, validatie van het programmeren, een aantal diagnostische tests om te beoordelen de correcte formules waren gebruikt in het model en het berekenen van specifieke resultaten onafhankelijk van het model. Voorspellingen in het model zijn gevalideerd met behulp van de empirische data.

Vergelijking van modelschattingen met empirische data

Voorspellingen in het model zijn vergeleken met empirische data uit de empirische registratiestudies en externe bronnen. De voorspellingen voor

dabigatran zijn licht verschillend van de empirische schattingen, omdat het model Hazard Ratio's gebruikt voor dabigatran versus VKA in plaats van direct het geobserveerde verschil te gebruiken. De empirische schattingen reflecteren alleen het eerste event, terwijl het in het model mogelijk is dat een patiënt meerdere events doormaakt. Specifiek, het model voorspelt een hogere incidentie voor rVTE na de behandeling dan gerapporteerd in de studie van Prandoni et al. vanwege de mogelijkheid van het hebben van meerdere events in het model.⁵

10 Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Alle parameters in het model zijn meegenomen in de univariate gevoeligheidsanalyse, waarbij de schatting van de onzekerheid is gebaseerd op de onzekerheid in de data. Indien beschikbaar is voor elke parameter de 95% betrouwbaarheidsinterval en standaarddeviatie gebruikt. Als deze maten niet beschikbaar zijn, is er vanuit gegaan dat de standaarddeviatie 25% van het gemiddelde is. Er is een uitzondering gemaakt voor de discount ratio (gevarieerd tussen de 0 en 5%) en het aantal dagen van behandeling met LMWH of acute parenterale behandeling (gevarieerd tussen 5 en 9 dagen). De parameters zijn te vinden in tabel 8. Daarbij valt op dat de puntschatting van de kans op een chronische ziekte na ACS niet binnen de opgegeven range valt.

Tabel 8: Input univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case	Onderste limiet	Bovenste limiet	Bron
Kosten DVT en PE	€1.187,23	€678,60	€1.835,77	29
Kosten per dag voor LMWH (DVT en PE)	€10,65	Fixed		23
LMWH training voor zelfinjectie	€16,77	€9,59	€25,93	27
LMWH thuis, verpleegkundige (per dag)	€17,50	€10,00	€27,05	27
LMWH toediening bij trombosediens (per dag)	€16,54	€9,45	€25,57	27
LMWH thuis (thuiszorg)	€6,74	€3,85	€10,43	27
Bezoek aan huisarts	€30,54	€17,46	€47,22	25
INR-controle zelfmanagement initieel	€90,46	€51,71	€139,88	25, 26
INR-controle kosten per bezoek	€12,54	€7,17	€19,38	25, 26
INR-controle zelfmanagement (per maand)	€12,29	€7,03	€19,01	25, 26
Productiviteitsverliezen leeftijdsgroep 55-60	€30,56	€17,47	€47,26	25
Productiviteitsverliezen leeftijdsgroep 60-65	€23,37	€13,36	€36,14	25
Bezoek aan spoedeisende hulp	€167,28	€95,62	€258,66	29
Röntgenfoto borst	€156,15	€89,26	€241,46	29
Elektrocardiogram	€29,98	€17,14	€46,36	29
Acute kosten intracraniale hemorragie	€32.753,65	€18.721,54	€50.645,78	18
ICH direct mild	€2.367,97	€1.353,50	€3.661,51	18
ICH informele zorg mild	€12.369,42	€7.070,19	€15.461,78	30
ICH direct matig	€18.267,93	€10.441,70	€28.247,04	18
ICH informele zorg matig	€16.345,48	€9.342,86	€25.274,43	30
ICH direct ernstig	€23.353,21	€13.348,38	€36.110,22	18
ICH informele zorg ernstig	€20.321,54	€11.615,52	€31.422,46	30
Kosten ernstige bloeding	€4.968,88	€2.840,15	€7.683,20	29
Kosten CRNMB	€30,54	€17,46	€47,22	25
Kosten PTS jaar 1	€25.072,74	€14.331,24	€38.769,07	29
Kosten PTS jaar 2	€61,08	€34,91	€94,45	25
MI acute kosten	€5.021,00	€4.936,27	€5.106,44	31
MI follow up kosten	€96,74	€55,29	€149,58	32
Productiviteitsverliezen na MI (in dagen)	€5,60	€5,53	€5,67	32
Instabiele angina kosten	€5.350,84	€5.235,99	€5.466,92	33
Kosten dispepsia	€0,69	€0,39	€1,07	23

CTEPH acute kosten	€7.121,19	€4.070,38	€11.011,24	24
CTEPH maandelijkse kosten	€84,01	€48,02	€129,90	24
Pulmonaire endarterectomie % patiënten	56,85%	53,11%	60,55%	34
Utiliteit DVT baseline	0,58	0,56	0,60	22
Utiliteit PE baseline	0,58	0,55	0,61	22
Utiliteit DVT 3 maanden	0,83	0,81	0,85	22
Utiliteit PE 3 maanden	0,83	0,81	0,85	22
Disutiliteit VKA	-0,012	-0,008	-0,017	17
Disutiliteit PTS	-0,07	-0,05	-0,09	3
Ernstige bloeding	-0,13	-0,07	-0,2	22
Intracraniale hemorrhagie	-0,5	-0,21	-0,58	35
Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	-0,04	-0,02	-0,06	22
Myocard infarct	-0,063	-0,04	-0,09	19
Instabiele angina	-0,085	-0,06	-0,11	19
CTEPH	-0,44	-0,36	-0,53	21
Dispepsia	-0,04	-0,02	-0,06	20
Risico rVTE (behandeling)	0,0243	0,02	0,03	6, 7
Risico MCRB (behandeling)	0,0768	0,07	0,09	6, 7
Risico rVTE (sec.prev.)	0,0126	0,01	0,02	8
Risico MCRB (sec.prev.)	0,1017	0,09	0,12	8
Incidentie van CTEPH na PE	0,038	0,011	0,065	11
	1,09	0,77	1,54	6, 7
HR/RRs rVTE (vs. VKA) tijdens behandeling				
HR/RRs rVTE (vs. VKA) tijdens sec. preventie	1,44	0,78	2,64	8
HR/RRs ernstige of CRNMB (vs. VKA) tijdens behandeling	0,56	0,45	0,71	6, 7
HR/RRs ernstige of CRNMB (vs. VKA) tijdens sec. preventie	0,55	0,41	0,72	8
Prob. rVTE na follow-up studie	0,4	0,35	0,44	15
Prob. ernstige bloeding met permanente beperking	0,65	0,57	0,73	13
Prob. van PTS	0,08	0,06	0,11	5
Myocard infarct dabigatran (behandeling)	0,0031	0,0014	0,0056	6, 7
Myocard infarct VKA (behandeling)	0,0016	0,0004	0,0034	6, 7
Instabiele angina dabigatran (behandeling)	0,0004	0,00001	0,0014	6, 7
Instabiele angina VKA (behandeling)	0,0004	0,00001	0,0014	6, 7
Myocard infarct dabigatran (sec.preventie)	0,0063	0,0029	0,011	8
Myocard infarct VKA (sec.preventie)	0,0007	0,00002	0,0026	8
Instabiele angina dabigatran (sec.preventie)	0,0021	0,0004	0,0050	8
Instabiele angina VKA (sec.preventie)	0,0021	0,0004	0,0051	8
Prob. MI (VKA periode opnieuw behandeling en post-behandeling)	0,0016	0,0004	0,0034	6, 7
Prob. UA (VKA periode opnieuw behandeling en post-behandeling)	0,0004	0,00001	0,0014	6, 7
Prob. chronische ziekte na ACS	0,141	0,0876	0,2040	14
Prob. dispepsia (dabigatran)	0,0748	0,0472	0,1089	6, 7
Prob. dispepsia (VKA)	0,0121	0,0031	0,0276	6, 7
Prob. niet-fatale PE (dabigatran behandeling)	0,34	0,23	0,45	6, 7
Prob. proximale DVT (no PE) (dabigatran behandeling)	0,63	0,43	0,76	6, 7
Prob VTE gerelateerde dood (dabigatran behandeling)	0,03	0,0036	0,08	6, 7
Prob. Niet-fatale PE (VKA behandeling)	0,34	0,23	0,46	6, 7
Prob. proximale DVT (VKA behandeling)	0,61	0,39	0,76	6, 7
Prob VTE gerelateerde dood (VKA behandeling)	0,05	0,01	0,11	6, 7
Prob. ICH (dabigatran behandeling)	0,02	0,0023	0,0505	6, 7
Prob. extra-craniele MBE (dabigatran behandeling)	0,20	0,13	0,28	6, 7
Prob. fatale MBE, ICH& extracranieel (dabigatran behandeling)	0,04	0,0011	0,1482	6, 7
Prob. CRNMBE (dabigatran behandeling)	0,78	0,67	0,87	6, 7
Prob. ICH (VKA behandeling)	0,02	0,01	0,05	6, 7
Prob. extra-cranieel MBE (VKA behandeling)	0,19	0,14	0,25	6, 7
Prob. fatale MBE, ICH& extra-craniele (VKA behandeling)	0,05	0,01	0,13	6, 7
Prob. CRNMBE (VKA behandeling)	0,79	0,73	0,86	6, 7
Prob. niet-fatale PE (dabigatran sec.preventie)	0,35	0,18	0,54	8
Prob. proximale DVT (dabigatran sec.preventie)	0,62	0,32	0,82	8
Prob VTE gerelateerde dood (dabigatran sec.preventie)	0,04	0,001	0,137	8
Prob. niet-fatale PE (VKA sec.preventie)	0,22	0,07	0,43	8
Prob. proximale DVT (VKA sec.preventie)	0,72	0,37	0,93	8
Prob VTE gerelateerde dood (VKA)	0,06	0,0015	0,195	8

sec.preventie)				
Prob. ICH (dabigatran sec.preventie)	0,03	0,0031	0,0685	8
Prob. extra-craniele MBE (dabigatran sec.preventie)	0,14	0,0716	0,2205	8
Prob. CRNMBE (dabigatran sec.preventie)	0,84	0,711	0,9253	8
Prob. ICH (VKA sec.preventie)	0,03	0,0076	0,0597	8
Prob. extra-craniele MBE (VKA sec.preventie)	0,14	0,0926	0,1641	8
Prob. fatale MBE, ICH& extracranieel (VKA sec.preventie)	0,04	0,0011	0,1425	8
Prob. CRNMBE (VKA sec.preventie)	0,83	0,2389	0,8998	8
Prob. Niet-fatale PE (na behandeling)	0,2332	0,1918	0,2774	5
Prob. proximale DVT (geen PE) (na behandeling)	0,6515	0,5664	0,7233	5
Prob. VTE-gerelateerde dood (na behandeling)	0,1153	0,0849	0,1495	5
Prob. alleen distale DVT (na behandeling)	0,0000	0,0000	0,0067	5

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

- 5 Voor de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn er 1.000 simulaties gedaan. In deze simulaties zijn het risico op events, hazard ratio's, kosten en utiliteiten tegelijkertijd gevarieerd. Belangrijke inputdata zijn tegelijkertijd gevarieerd binnen de 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien de betrouwbaarheidsinterval niet bekend is, is er uitgegaan van een standaarddeviatie van 25% van het gemiddelde.
- 10 Parameters zijn getrokken van de geschikte statistische distributies. Hazard ratio's en relatieve risico's zijn gesampled van normale distributies op de log schaal. De transitiekansen zijn gesampled van een bèta distributie. Kosten zijn gesampled van een gamma distributie gedefinieerd met behulp van het gemiddelde en de standaard error. Voor de utiliteiten
- 15 zijn het gemiddelde op baseline en 3 maanden waarde individueel gesampled uit normale distributies gedefinieerd door het gemiddelde en de standaard error. Daarbij is het verschil tussen het gemiddelde en de waarden op 3 maanden zijn berekend voor elke simulatie.
- 20 Voor elke simulatie is de 'net monetary benefit' uitgerekend met behulp van de volgende formule: $NMB = \Delta B(ICER_T) - \Delta C$. Hierbij is ΔB het incrementele benefit, $ICER_T$ de referentiewaarde voor de ICER en ΔC de incrementele kosten.
- 25 De kans dat de behandeling kosteneffectief is voor elke referentiewaarde van de ICER is geschat als het percentage van de 1.000 simulaties waarbij de $NMB > 0$.
- In de probabilistische sensitiviteitsanalyse zijn alle model parameters meegenomen; schattingen van de onzekerheid zijn gebaseerd op de onzekerheid in de data.

30

Scenarioanalyses

De volgende scenarioanalyses zijn door de aanvrager gedaan:

- 35 1. Kosten dabigatran per dag van a) €1,40; b) €1,70 of c) €2,00: Verschillende kosten van dabigatran zijn meegenomen, omdat de werkelijke kosten van dabigatran lager zijn dan de AIP van €2,30 per dag. De werkelijke prijs is betrouwbaar vanwege prijs-volumedeal tussen VWS en de fabrikant.
- 40 2. Gezondheidszorgperspectief: Een scenarioanalyse vanuit het gezondheidszorgperspectief is uitgevoerd. Alleen directe kosten zowel binnen als buiten de gezondheidszorg zijn meegenomen in dit scenario,
3. Acute behandeling: Een scenarioanalyse waarin het gebruik van dabigatran ten opzichte van VKA voor de behandeling van DVT en PE gedurende een behandelduur van 6 maanden is aangenomen.

Dit scenario is gebaseerd op de RECOVER I + II studies.

4. Secundaire preventie in hoogrisico patiënten: Een scenarioanalyse waarin het gebruik van dabigatran ten opzichte van VKA voor secundaire preventie van recidief DVT en PE gedurende een periode van 18 maanden is berekend. Dit scenario is gebaseerd op

5

5. Secundaire preventie bij patiënten voor wie de noodzaak van secundaire preventie is overwogen: Een scenarioanalyse waarin wordt aangenomen dat het gebruik van dabigatran ten opzichte van placebo als secundaire preventie van recidief DVT en PE gedurende een periode van 6 maanden wordt overwogen. Dit scenario is gebaseerd op de RE-SONATE studie.

10

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses: In het model en bij de inputgegevens zijn meerdere aannames gedaan. De invloed van deze aannames zijn vooral meegenomen in univariate gevoeligheidsanalyses, maar niet altijd in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Daarnaast hadden een aantal aannames ook onderzocht kunnen worden in een scenarioanalyse.

15

20

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses: Het Zorginstituut kan zich niet vinden in de gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met dabigatran resulteert volgens de aanvrager in een winst in gewonnen levensjaren en in QALY ten opzichte van LMWH/VKA (zie tabel 9). Het gaat hier om de resultaten voor de gemiddelde patiënt op basis van het gehele cohort in het model van 10.000 patiënten.

Tabel 9: Incrementele effecten van behandeling met dabigatran versus LMWH/VKA, discontering 1,5%

	<i>dabigatran</i>	<i>LMWH/VKA</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	22,053	22,025	0,0282
QALYs	19,187	19,129	0,0583

3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met dabigatran resulteert, volgens de aanvrager, in besparingen van €1.966 (verdisconteerd) ten opzichte van de behandeling met LMWH/VKA. Zie tabel 10 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 10: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van dabigatran versus LMWH/VKA

Kostencategorieën	Discount ratio 4%			Discount ratio 0%		
	Dabigatran	VKA	Verschil	Dabigatran	VKA	Verschil
Totale medicijn kosten				1.549	298	1.252
Totale monitoringskosten				1.242	3.730	-2.488
Totale kosten events				11.074	12.409	-1.335
<i>Kosten embolische events</i>				4.806	4,777	29
<i>Index event</i>				2.142	2.142	0
<i>Recidief events, DVT</i>				1.071	1.065	6
<i>Recidief events, PE</i>				1.592	1.570	23
<i>Kosten bloedingen</i>				2.003	3.453	-1.450
<i>Intracraniale hemorragie</i>				1.876	3.262	-1.386
<i>Andere ernstige bloedingen</i>				118	177	-58
<i>Klinisch relevante niet-ernstige bloedingen</i>				9	14	-5
<i>Andere bijwerkingen</i>				117	46	71
<i>Myocard infarct</i>				93	23	71
<i>Instabiele angina pectoris</i>				23	23	0
<i>Andere</i>				0	0	0
<i>PTS</i>				3.482	3.471	11
<i>CTEPH</i>				667	662	5
Totale kosten	€10.258	€12.254	€-1.996	€13.865	€16.437	€-2.571

De verdisconteerde kosten zijn niet weergegeven door de aanvrager. Daarnaast worden alleen de kosten per event gerapporteerd, maar niet de kosten in de verschillende kostencategorieën. Dit zorgt voor enige

onduidelijkheid. Daarnaast valt het op dat de kosten voor myocard infarct vrij laag zijn wat waarschijnlijk het gevolg is van de lage incidentie.

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

- 5 Vanwege het positieve verschil in gewonnen levensjaren en QALY's en de kostenbesparingen is behandeling met dabigatran dominant ten opzichte van behandeling met LMWH/VKA.

3.4 Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

- 10 In tabel 11 en in figuren 2, 3 en 4 zijn de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse te zien. Alleen de vijftien meest invloedrijke parameters op de ICUR, kosten of effecten zijn weergegeven in tabel 11 en in de figuren.

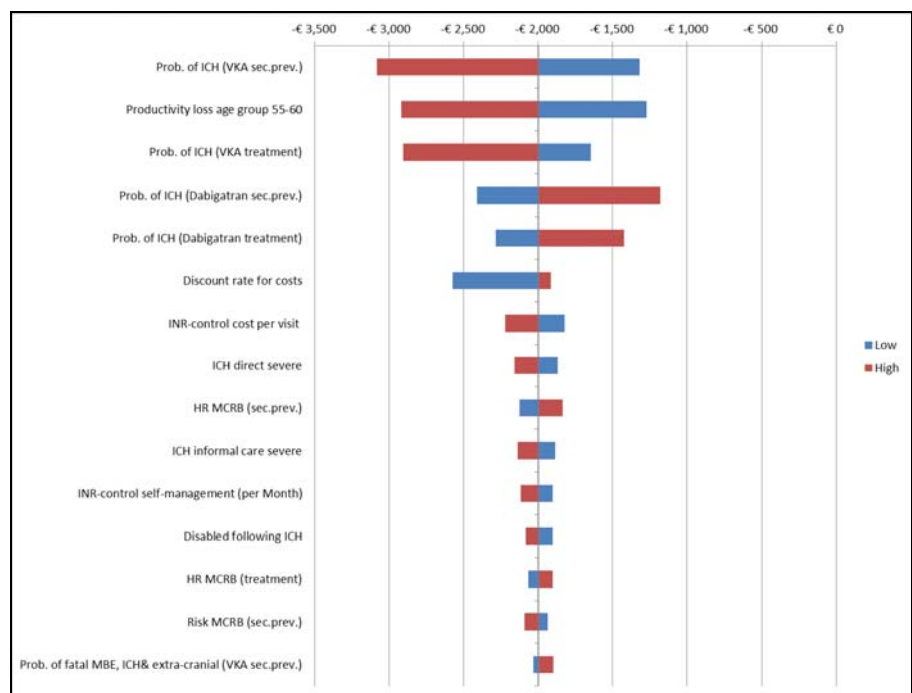
Tabel 11: Resultaten univariate gevoeligheidsanalyse

<i>Incrementele kosten (€)</i>		
Parameter	Laag	Hoog
Prob. ICH (VKA sec.prev.)	€-1.318,38	€-3.081,82
Productiviteitsverliezen leeftijdsgroep 55-60	€-1.272,27	€-2.918,65
Prob. ICH (behandeling VKA)	€-1.644,46	€-2.903,02
Prob. ICH (dabigatran sec.prev.)	€-2.407,79	€-1.179,28
Prob. ICH (behandeling dabigatran)	€-2.282,24	€-1.422,66
Discount ratio voor kosten	€-2.571,26	€-1.912,48
Kosten INR-controle per bezoek	€-1.820,56	€-2.219,54
Directe kosten ernstige ICH	€-1.867,77	€-2.159,35
Hazard ratio MCRB (sec.prev.)	€-2.125,57	€-1.836,41
Kosten ernstige ICH informele zorg	€-1.884,40	€-2.138,14
Kosten INR-controle zelfmanagement (per maand)	€-1.901,85	€-2.115,89
Beperkt als gevolg van ICH	€-1.901,55	€-2.083,49
Hazard ratio MCRB (behandeling)	€-2.065,69	€-1.900,91
Risico MCRB (sec.prev.)	€-1.936,64	€-2.090,69
Prob. fatale MBE, ICH& extracraniële (VKA sec.prev.)	€-2.033,04	€-1.898,16
<i>Incrementele effecten (QALY)</i>		
Parameter	Laag	Hoog
Prob VTE gerelateerde dood (behandeling VKA)	0,0418	0,0854
Prob VTE gerelateerde dood (behandeling dabigatran)	0,0708	0,0345
Prob. fatale MBE, ICH& extracraniele (VKA sec.prev.)	0,0488	0,0843
Prob VTE gerelateerde dood (dabigatran sec.prev.)	0,0683	0,0329
Prob VTE gerelateerde dood (VKA sec.prev.)	0,0487	0,0839
Prob. fatal MBE, ICH& extra-cranial (VKA treatment)	0,0469	0,0818
Prob. ICH (VKA sec.prev.)	0,0481	0,0753
Prob. fatale MBE, ICH& extracraniële (behandeling dabigatran)	0,0655	0,0404
Discount ratio voor effecten	0,0676	0,0459
Prob. ICH (behandeling VKA)	0,0530	0,0729
Disutiliteit VKA	0,0503	0,0688
Prob. ICH (dabigatran sec.prev.)	0,0642	0,0474

Hazard ratio recidief VTE (sec.prev.)	0,0641	0,0484
Hazard ratio recidief VTE (behandeling)	0,0643	0,0504
Prob. ICH (behandeling dabigatran)	0,0630	0,0497

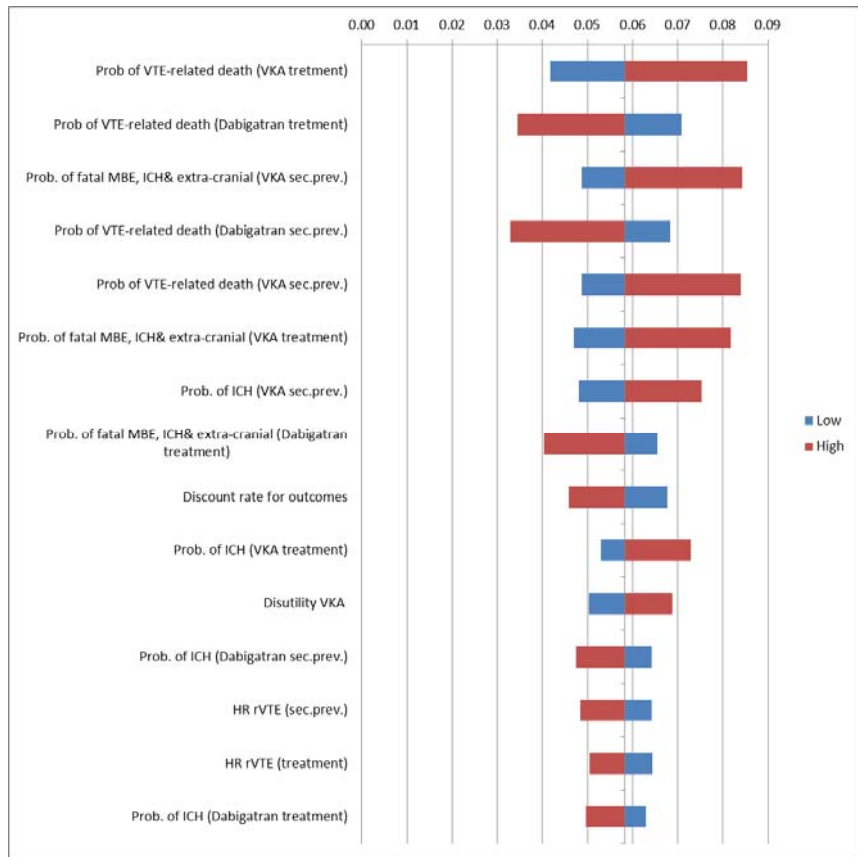
De parameters die de meeste invloed hebben op de resultaten komen over de drie categorieën redelijk overeen. Zo heeft de parameters 'kans op VTE gerelateerde dood' over het geheel de meeste invloed op de ICER en de incrementele effecten. De parameters 'kans op ICH' hebben de meeste invloed op de incrementele kosten. Daarnaast heeft de parameter 'productiviteitsverliezen leeftijdsgroep 55-60' en parameters gerelateerd aan 'kans op fatale MBE, ICH en extracraniale' ook een grote invloed.

10



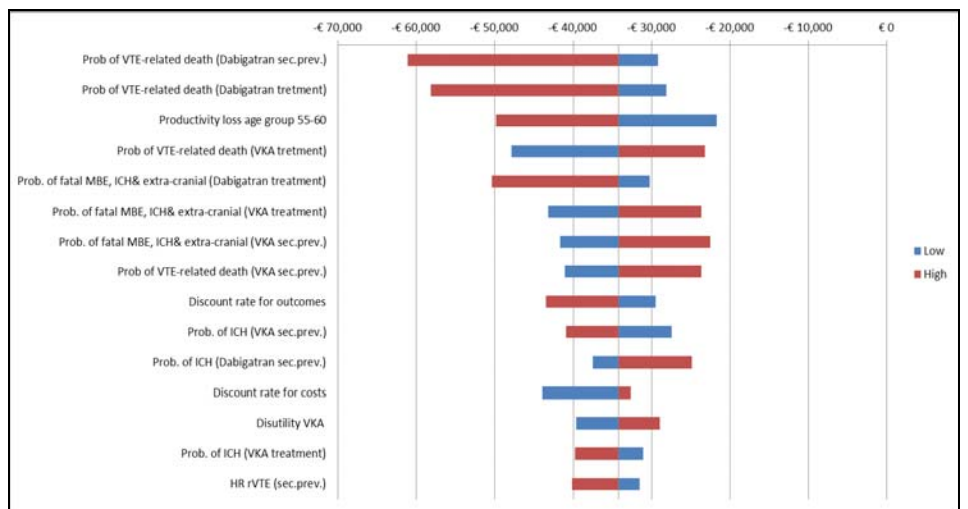
Figuur 2: Tornado diagram voor de incrementele kosten, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

15 Figuur 2 laat het Tornado diagram met de univariate gevoeligheidsanalyse voor de incrementele kosten zien.



Figuur 3: Tornado diagram voor de incrementele effecten, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

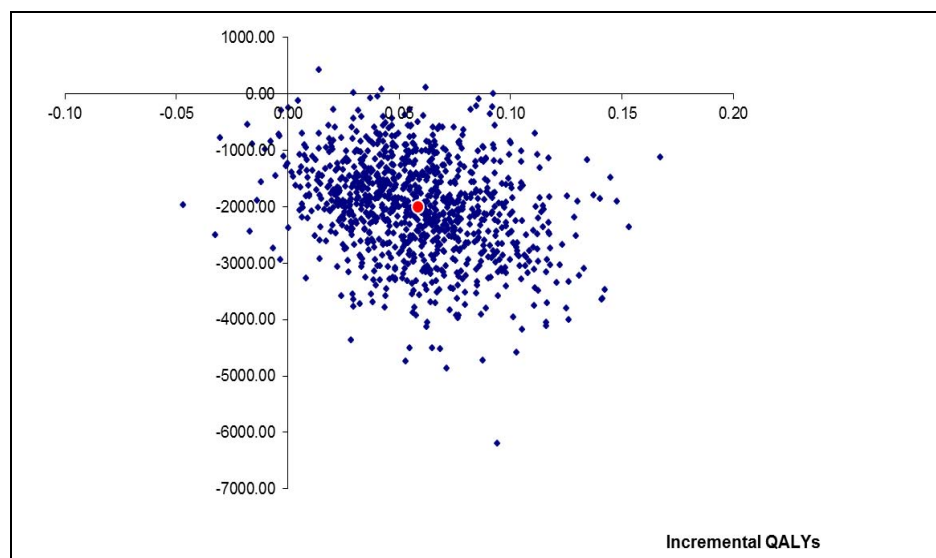
5 Figuur 3 en 4 laten de Tornado diagrammen zien voor de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses op de incrementele effecten en de ICER zien.



10 **Figuur 4: Tornado diagram voor de ICER, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 geeft de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses ten opzichte van LMWH/VKA weer. Uit het figuur blijkt dat bij het overgrote deel van de simulaties dabigatran dominant is ten opzichte van LMWH/VKA. Dat wil zeggen betere effecten voor minder kosten vanuit een maatschappelijk perspectief.



Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van dabigatran ten opzichte van LMWH/VKA: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1.000 simulaties van 10.000 patiënten.

Scenarioanalyses

De resultaten van de scenarioanalyses zijn te vinden in onderstaande tabel. De scenario's met lagere kosten voor dabigatran, acute behandeling gedurende 6 maanden en secundaire preventie van recidief VTE in hoogrisico patiënten zorgen volgens de aanvrager tot kostenbesparingen. Bij de andere twee scenario's (scenario's 2 en 5) gezondheidszorgperspectief en preventie van recidief VTE in patiënten waarvan een langere behandeling met antistolling wordt overwogen is er sprake van meerkosten voor de behandeling met dabigatran.

Tabel 12: Resultaten scenarioanalyses

	€Dabi	€VKA	Δkosten	QALYs Dabi	QALYs VKA	ΔQALY	ICUR
Base-case	10.258	12.254	-1.996	19,187	19,129	0,0583	dominant
Scenario 1a	9.753	12.254	-2.501	19,187	19,129	0,0583	dominant
Scenario 1b	9.922	12.254	-2.333	19,187	19,129	0,0583	dominant
Scenario 1c	10.090	12.254	-2.164	19,187	19,129	0,0583	dominant
Scenario 2	9.067	9.008	59	19,187	19,129	0,0583	€1.005
Scenario 3	9.000	10.010	-1.010	19,083	19,056	0,0266	dominant
Scenario 4	6.692	7.758	-1.066	19,248	19,212	0,0368	dominant
Scenario 5	4.940	4.823	117	19,169	19,165	0,0035	€33.305

4 Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met dabigatran een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE).

5

WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabigatran bij de behandeling van behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) van voldoende methodologische kwaliteit is.

10 De WAR heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De analyse techniek
 - Het is onduidelijk wanneer patiënten instromen in het model, direct na het index event of 3 maanden na het index event.
 - De invloed van de modelaannames zijn met name onderzocht in de univariate gevoeligheidsanalyses. Het is onduidelijk waarom niet alle aannames zijn meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.
- De inputgegevens en de vergelijkende behandeling
 - 20 - In de RECOVER studies is de EQ-5D op vaste tijdstippen afgenomen en daarna gewaardeerd met het Britse 'tarief' om de utiliteiten te berekenen. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze berekende utiliteiten representatief zijn voor de Nederlandse bevolking. Daarnaast zorgt het gebruik van zowel
25 Britse als Nederlandse tarief voor variatie in de utiliteiten.
 - De aanvrager is er vanuit gegaan dat VTE events minder dan 3 maanden een invloed hebben op de kwaliteit van leven. In het model zijn daarom gedurende 6 weken een disutiliteit meegenomen na een VTE event. Deze aanname is onderzocht in
30 een univariate gevoeligheidsanalyse.
 - Volgens de aanvrager zijn de gegevens over het zorggebruik gerelateerd aan monitoring tijdens de behandeling in de RECOVER studies gebruikt in de analyse. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze gegevens representatief zijn voor
35 Nederland. Het zorggebruik gerelateerd aan events is wel afkomstig van Nederlandse studies.
 - De kosten van productiviteitsverliezen zijn meegenomen voor monitoring, zoals bezoek aan de trombosedienst en de huisarts, DVT, PE en myocard infarct. Productiviteitsverliezen als gevolg van andere ernstige bloeding of door sterfte zijn niet meegenomen.
 - 40 - In het model is er geen specifieke gezondheidstoestand meegenomen voor gastro-intestinale bloedingen. Deze gastro-intestinale bloedingen zijn daarentegen ingedeeld bij de verschillende categorieën bloedingen.
- De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses
 - De verschillende modelaannames en aannames rondom
50 inputgegevens zijn niet voldoende meegenomen in de verschillende typen gevoeligheidsanalyses. In de probabilistische gevoeligheidsanalyse zijn niet alle aannames meegenomen.

Deze tekst in dit farmaco-economisch rapport is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), zoals afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015.

5 Literatuur

1. Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, et al. NHG-Standaard - Diepe veneuze trombose. Huisarts wet 2008; 51(1)24-37.
2. CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-
5 embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. Hoofdstuk 1: Diagnostiek bij
diep veneuze trombose; Hoofdstuk 2: Diagnostiek van longembolie; Hoofdstuk 4:
Medicamenteuze behandeling van veneuze trombo-embolie. 2008; Available at:
[https://www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/Richtlijnveneuze-trombodefinitief-
-130109.pdf](https://www.nvkc.nl/kwaliteitsborging/documents/Richtlijnveneuze-trombodefinitief-130109.pdf) Accessed 2014 06/08.
3. Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities:
10 potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. J Am Med
Inform Assoc 1997; 4(1):49-56.
4. van Es J, den Exter PL, Kaptein AA, et al. Quality of life after pulmonary
15 embolism as assessed with SF-36 and PEmb-QoL. Thromb Res 2013;132(5):500-
505.
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous
thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute
proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study
in 1,626 patients. Haematologica 2007; 92(2):199-205.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the
20 treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 361(24):2342-
2352.
7. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of Acute Venous
Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. Circulation
25 2013; 113.004450.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin,
or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368(8):709-718.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or
placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18 [Comment in:
30 NEJM 2013 368;24:2328-9, Author's reply: NEJM 2013 368;24:2329].
10. Den Haag/Heerlen. Central Institute of Statistics Web site. Available at:
[statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLLEN&PA=7052ENG&D1=0&D2=1-
2&D3=9-21&D4=1&LA=EN&VW=T](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLLEN&PA=7052ENG&D1=0&D2=1-2&D3=9-21&D4=1&LA=EN&VW=T) Accessed 2012 April 24.
11. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic
35 pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;
350(22):2257-2264.
12. Samenvatting consultatiebijeenkomst 16 sept 2014.
13. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of
anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med
40 2004;164(8):880-884.
14. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al. Aspirin plus coumarin
versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute
myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of
Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. Circulation 2002;
45 106(6):659-665.
15. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein
thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients.
Haematologica 1997; 82(4):423-428.
16. Szende A, Williams A (2014) Measuring self-reported population health: An
50 international perspective based on EQ-5D. EuroQol Group .
17. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, et al. Low-molecular-weight heparin versus
warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-

- effectiveness analysis. *Am J Med* 2001;111(2):130-139.
18. Baeten SA, van Exel, N Job A, Dirks M, et al. (2010)Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services-a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* ;8(1):21.
- 5 19. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. (2011)Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* ;31(6):800-804.
20. Gerson LB, Ullah N, Hastie T, et al. Patient-derived health state utilities for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3):524-533.
- 10 21. McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, et al. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:65.
22. MAPI Report, Analysis of EQ-5D data collected in RE-COVER and RE-COVER II studies, and in RE-SONATE study, 2013 data on file.
- 15 23. Z-index WMG-geneesmiddelen. Accessed 2014.
24. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie " Diepveneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT'. Diemen: CVZ, 2012.
- 20 25. Hakkaart-van Roijen L, Tan S, Bouwmans C (2010) Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.Geactualiseerde versie.
26. Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Beleidsregel voor trombosediensten. Available at: <http://www.nza.nl/137706/145406/623721/BR-CU-2083-Trombosediensten.pdf>Accessed201406/06.
- 25 27. Postma MJ, Kappelhoff BS, van Hulst M, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the primary prevention of venous thromboembolic events following major orthopedic surgery in the Netherlands. *Journal of medical economics* 2012;15(5):878-886.
- 30 28. van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, et al. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Current Medical Research & Opinion* 2014; 30(5):829-837.
29. Ten Cate -Hoek A, Toll D, Büller H, et al. Cost - effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009; 7(12):2042-2049.
- 35 30. Van den Berg B, Brouwer W, van Exel J, et al. Economic valuation of informal care: lessons from the application of the opportunity costs and proxy good methods. *Soc Sci Med* 2006; 62(4):835-845.
- 40 31. Soekhlal R, Burgers L, Redekop W, et al. Treatment costs of acute myocardial infarction in the Netherlands. *Netherlands Heart Journal* 2013:1-6.
32. Greving J, Visseren F, de Wit G, et al. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 2011; 342.
33. Boersma C, Radeva JI, Koopmanschap MA, et al. Economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT adapted to the Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2006; 9(1-4):121-131.
- 45 34. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(3):702-710.
- 50 35. Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther* 2009; 31(1):194-212.

Kostenconsequentieraming dabigatran
etexilaat (Pradaxa®) bij de behandeling van
diep veneuze trombose (DVT) en longembolie
(LE) en preventie van recidief DVT en LE bij
volwassenen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 19 mei 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014147871
Contactpersoon	Martin van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

	1	Uitgangspunten—7
5	1.1	Aantal patiënten—7
	1.2	Indicatieverbreding—8
	1.3	Substitutie—8
	1.4	Kosten per patiënt per jaar—9
	1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—10
10	2	Kostenconsequentieraming—13
	3	Conclusie—15
	4	Referenties—17

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden van dabigatran etexilaat (Pradaxa®) wordt uitgebreid. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Dabigatran is al geregistreerd voor a) preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan en b) preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met nonvalvulair atriumfibrilleren met een of meer risicofactoren, zoals CVA of transient ischemic attack (TIA) in de anamnese, leeftijd 75 jaar en ouder, hartfalen, diabetes mellitus, hypertensie. Het product is in het GVS opgenomen waarbij nadere voorwaarden de toepassing beperken tot deze twee indicaties.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie

Dabigatran etexilaat (Pradaxa®) is sinds 2014 ook geregistreerd voor 'behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en long- of pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen'. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met LMWH/VKA.

Patiëntenpopulatie

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft vastgesteld dat dabigatran etexilaat bij de behandeling van behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van LMWH/VKA.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

De incidentie van gediagnosticeerde diep veneuze trombose in Nederland wordt geschat tussen de 16.000 en 20.000 patiënten per jaar (1 per 1.000 patiëntjaren).¹ In eerdere beoordelingen door, toen nog het CVZ, is uitgegaan van 21.000 nieuwe DVT patiënten per jaar.²

De incidentie van pulmonale embolieën is niet precies bekend in Nederland. In een enquête onder Nederlandse longartsen en internisten kwam naar voren dat 2,6 per 1.000 inwoners worden onderzocht op verdenking van een pulmonale embolie, waarvan ongeveer 30% daadwerkelijk een PE had. Dit zou betekenen dat circa 12.480 patiënten per jaar een PE hadden.³ In het al eerder vermelde RIVM rapport wordt de incidentie van PE geschat op 1 tot 2 per 1.000 patiëntjaren wat hoger is dan eerder genoemde schatting.¹ In een Nederlandse publicatie uit 2012 wordt gesteld dat een middelgroot ziekenhuis jaarlijks ongeveer 80 tot 100 patiënten met PE ziet. Uitgaande van de 90 Nederlandse ziekenhuizen zal dit uitkomen op ongeveer 7.200 tot 9.000 patiënten per jaar.⁴ Een andere Nederlandse publicatie geeft een incidentie van 1,5 per 1.000 inwoners aan wat neerkomt op 15.000 tot 20.000 patiënten met PE per jaar.⁵

De Nederlandse trombosediensten (Federatie Nederlandse Trombosediensten FNT)) rapporteerden in 2012 59.216 VTE indicaties en het totaal aantal behandelde patiënten bedroeg 56.289 patiënten. Hiervan had ongeveer 57% van de patiënten DVT of recidief DVT en ongeveer 43% had PE of recidief PE. Het aantal nieuw ingeschreven patiënten met veneuze thrombo-embolie (VTE) was 18.734.⁷

Bij ongeveer 15-25% van alle patiënten met VTE is de dit gerelateerd aan een onderliggende maligniteit. In de richtlijn van het CBO wordt aanbevolen om deze patiënten te behandelen met LMWH (Low Moleculair Weight Heparin) in therapeutische dosering gedurende 6 maanden. Deze patiënten komen daardoor niet in aanmerking voor behandeling met dabigatran.⁷ In de berekening voor de geschatte patiëntenpopulatie wordt hier uitgegaan van 20% van de patiënten. Er is daarnaast geen rekening gehouden in de berekening met mogelijk andere contra-indicaties voor dabigatran.

In tabel 1 staat het geschatte aantal patiënten (hoge en lage schatting) met VTE (DVT en LE/PE) minus 20% voor de patiënten met een onderliggende maligniteit. In de schattingen is uitgegaan van een jaarlijkse groei van het aantal patiënten van 3,5% wat overeenkomt met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut.² Voor de berekening is uitgegaan van 16.000 (lage schatting) tot 21.000 (hoge schatting) patiënten met DVT per jaar en 7.200 (lage schatting) tot 20.000 (hoge schatting) patiënten met PE per jaar. Deze getallen hebben als basisjaar 2013 en zijn tweemaal vermenigvuldigd met 3,5% om het aantal patiënten in 2015 uit te rekenen.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidief DVT en LE bij volwassenen dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dabigatran etexilaat

	2015	2016	2017
Aantal nieuwe patiënten met DVT – hoge schatting	22.496	23.283	24.098
Aantal nieuwe patiënten met DVT – lage schatting	17.140	17.740	18.361
Aantal nieuwe LE patiënten – hoge schatting	21.425	22.175	22.951
Aantal nieuwe LE patiënten – lage schatting	7.713	7.983	8.262
Aantal patiënten met onderliggende maligniteit – hoge schatting	8.784	9.091	9.410
Aantal patiënten met onderliggende maligniteit –lage schatting	4.971	5.145	5.325
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor dabigatran etexilaat in aanmerking komt – hoge schatting	43.921-8.784= 35.137	45.458-9.091 = 36.367	47.049-9.410 = 37.639
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor dabigatran etexilaat in aanmerking komt – lage schatting	24.853-4.971= 19.882	25.723-5.145 = 20.578	26.623-5.325 = 21.298

1.2 Indicatieverbreding

Aan de aanspraak op dabigatran zijn nadere voorwaarden verbonden. De zorgverzekeraars hebben hier daarnaast bij de NOACs een artsenverklaring aan verbonden waarin de voorschrijvend arts moet aangeven waarom de specifieke patiënt met dabigatran zal moeten worden behandeld. Om deze reden is extramuraal off-label gebruik van dabigatran in de klinische praktijk volgens de aanvrager vrijwel onmogelijk en daardoor verwaarloosbaar klein. Om deze reden wordt aan het risico op off-label gebruik in deze KCR geen extra berekening gewijd. Daarnaast moet, als gevolg van de nadere voorwaarden, de aanvrager bij een nieuwe indicatie een nieuwe vergoedingsaanvraag indienen.

1.3 Substitutie

De huidige standaardbehandeling is subcutaan LMWH gedurende minimaal 5 dagen en gelijktijdig start met een coumarinederivaat (VKA) voor langdurige behandeling. Uit de RECOVER studies blijkt dat LMWH gedurende gemiddeld 9 dagen gegeven wordt.

De NHG-standaard stelt dat gestart wordt met een LMWH (dalteparine, enoxaparine, nadroparine of tinzaparine) subcutaan toegediend in een therapeutische dosering, bij voorkeur eenmaal daags, op geleide van lichaamsgewicht.⁸ De LMWH moet minstens 5 dagen worden gecontinueerd. Er wordt in de standaard geen voorkeur uitgesproken.

VKAs worden breder toegepast dan de hier besproken indicatie. Volgens de GIP databank werd in 2009 fenprocoumon bij 76.007 patiënten (21%) toegepast terwijl acenocoumarol bij 279.770 patiënten (79%) is voorgeschreven.⁴ In de KCR wordt verder aangenomen dat de verhouding van toepassing van VKAs bij VTE

vergelijkbaar is (20/80%). Tevens wordt ervan uitgegaan dat de substitutie evenredig verdeeld is over de patiëntenaantallen die deze middelen gebruiken. Daarnaast is er bij de huidige standaardbehandeling sprake van INR monitoring, namelijk INR controle of INR-zelfmetingen. Bij de behandeling met dabigatran etexilaat is er geen sprake van INR monitoring. Deze monitoring brengt kosten met zich mee die buiten het farmaciebudget vallen. Daarom worden deze verder niet meegenomen in deze kostenconsequentieraming.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

Dosering en duur van gebruik

In de eerste 5 dagen wordt er eenmaal daags 1mg/kg LMWH gegeven. Nadat de LMWH gestopt is dan is de aanbevolen dosering voor dabigatran etexilaat is tweemaal daags 150 mg gedurende 6 maanden. Hierbij is er geen overlap tussen de behandeling met LMWH en met dabigatran.

De huidige standaardbehandeling van VTE start met eenmaal daags 1 mg/kg LMWH en daarnaast met eenmaal daags VKA voor de lange termijn behandeling. Zodra de INR stabiel is en groter dan 2,0 (INR > 2,0) gedurende 2 dagen wordt de behandeling met LMWH gestaakt. De duur van de behandeling met VKA is afhankelijk van het risicoprofiel, maar is gemiddeld ongeveer 6 maanden. Volgens de WHO website is de DDD voor acenocoumarol 5 mg, en de DDD voor fenprocoumon 3 mg. Echter de toenmalige CFH gaf eerder aan dat de gebruikelijke dosis voor acenocoumarol in Nederland 2 mg is.²

Kosten

De officiële apotheekinkoopprijs (AIP) voor dabigatran bedraagt €1,15 voor zowel 150 mg als 110 mg. Echter dit is niet de prijs die daadwerkelijk betaald wordt. Vanwege de confidentiële afspraak met VWS kunnen volgens de fabrikant de werkelijk geldende prijzen niet weergegeven worden. Daarom zal in de berekening gebruik worden gemaakt van een tweetal scenario's met verschillende prijzen (€0,70 en €1,15 per capsule) om zo meer inzicht te krijgen.

De kosten van behandeling met LMWH per dag zijn gebaseerd op een gemiddelde van alle beschikbare middelen (nadroparine, tinzaparine, enoxaparine en dalteparine) en bedragen €10,65 per dag. Wanneer er wordt uitgegaan van een verdeling van 80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon bedraagt het gewogen gemiddelde van de kosten voor VKA €0,04 per dag. De inkooprijzen voor acenocoumarol en fenprocoumon zijn respectievelijk €1,66 per 100 tabletten (€0,02 per tablet van 1 mg) en €2,56 per 50 tabletten (€0,05 per tablet van 3 mg). De dagkosten van LMWH en VKA zijn gebaseerd op gewogen gemiddelden van de gebruikte geneesmiddelen in Nederland, wat ook gedaan is in een eerdere KCR.²

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van dabigatran etexilaat en LMWH/VKA bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen

	dabigatran etexilaat	LMWH	acenocoumarol	fenprocoumon
Dagelijkse dosering*	2 * 150 mg	1 * 1 mg/kg	2 mg	3 mg
Aantal capsules/dag	2	1	2	1
Inkoopkosten per capsule (A.I.P.)	€1,15		€0,02	€0,05
Prijs per dag	€2,30	€10,65	€0,04	€0,05
Duur behandeling (dagen)	180-5=175	5 ¹ /9 ²	180	
Gewogen gemiddelde VKA prijs/dag			(80%*€0,04)+(20%*€0,05)= €0,04	
Totale kosten	€402,50	€53,25/€95,85	€7,20	
Totale kosten per jaar	€402,50 + €53,25 = €455,75		€7,20 + €95,85 = €103,05	

* gebaseerd op de DDD van de WHO

¹ Bij verdere behandeling met dabigatran wordt de patiënt 5 dagen met LMWH behandeld

² Bij behandeling met een VKA wordt patiënt gemiddeld 9 dagen met LMWH behandeld

Bij een AIP voor dabigatran van €1,15 per capsule zullen de totale kosten per patiënt per jaar €455,75 zijn. Het grootste deel van de kosten worden bepaald door de prijs van dabigatran. Bij een prijs van €0,70 per capsule zullen de totale kosten per patiënt jaar €298,25 zijn (2 * €0,70 * 175 + €53,25).

1.5

Marktpenetratie & overzicht aannames

Volgens de fabrikant is de huidige marktpenetratie van de NOACs ruim een jaar na vergoeding bij de indicatie atriumfibrilleren 8,7%. In deze KCR wordt uitgegaan van een marktpenetratie van de NOACs van 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30% in het derde jaar. Op dit moment zijn er drie NOACs (dabigatran, apixaban en rivaroxaban) bij de indicatie VTE geregistreerd en de vierde wordt in begin 2015 verwacht. Echter op dit moment wordt geen een van de NOACs voor deze indicatie vergoed. In deze KCR wordt uitgegaan dat dabigatran 1/3 van het marktaandeel van de NOACs zal krijgen.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Dabigatran leidt mogelijk tot besparingen in het gezondheidszorgbudget, omdat nauwgezette controle van de antistolling niet langer nodig is. Deze mogelijke besparingen zijn echter niet meegenomen in de berekening. In deze KCR worden alleen de kosten voor het farmaciebudget meegenomen.
- Vanwege de onduidelijkheid of er een verschil is in therapietrouw tussen de behandelingen wordt er uitgegaan van een gelijke therapietrouw
- Aanname van 100% therapietrouw voor beide behandelingen: hoewel uit onderzoek blijkt dat dit voor cardiovasculaire medicatie tussen de 40 tot 80% ligt.
- In deze KCR wordt uitgegaan van een marktpenetratie van NOACs van 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30% in het derde jaar.
- In de raming wordt zowel gekeken naar de hoogste schatting van de patiëntenaantallen (scenario 1) als naar de laagste schatting van de

- patiëntenaantallen (scenario 2).
- Vanwege de confidentiële prijs van dabigatran wordt in de KCR met verschillende prijzen (€0,70 en €1,15) gerekend om inzicht te krijgen in de impact van dabigatran op het farmaciebudget.

2 Kostenconsequentieraming

In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer dabigatran aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn dus buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van dabigatran etexilaat aan het behandelarsenaal voor behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen

Jaar	Markt penetratie	Aantal VTE patiënten (1/3) ¹	Kosten per jaar dabigatran (€1,15)	Kosten per jaar dabigatran (€0,70)	Besparingen per jaar VKA regime	Totale kosten per jaar (€1,15)	Totale kosten per jaar (€0,70)
2015	10%	1.171	€533.787	€349.318	€121.454	€412.333	€227.864
		663	€302.047	€197.664	€68.726	€233.321	€128.939
2016	20%	2.424	€1.104.938	€723.089	€251.409	€853.529	€471.679
		1.372	€625.237	€409.165	€142.262	€482.975	€266.903
2017	30%	3.764	€1.715.417	€1.122.596	€390.313	€1.325.103	€732.282
		2.130	€970.680	€635.228	€220.861	€749.819	€414.367

¹ Patiëntenaantal is berekend in twee stappen: a) aantal patiënten dat zal worden behandeld met een NOAC uitgaande van de marktpenetratie, en b) aantal patiënten dat zal worden behandeld met dabigatran met de aanname dat dabigatran 1/3 van de marktpenetratie van NOACs zal krijgen

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden van dabigatran waarschijnlijk leidt tot besparing op het BKZ. Dit zal het gevolg zijn van de besparingen op de INR monitoring die gerelateerd zijn aan behandeling met VKA.

3 Conclusie

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30% waarvan 1/3 hiervan voor dabigatran en 100% therapietrouw zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran etexilaat (Pradaxa®) bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €414 duizend tot €1,3 miljoen per jaar in 2017. Hierbij bestaat onzekerheid over de marktpenetratie van NOACs en de specifieke verdeling van de markt onder de NOACs en is er enige onduidelijkheid over de prijs van dabigatran. Dit is deels ondervangen door gebruik te maken van een tweetal scenario's.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 18 mei 2015.

4 Referenties

- ¹ RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg
- ² College voor zorgverzekeringen. Kostenconsequentieraming voor uitbreiding van nadere voorwaarden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling van veneuze trombo-embolie (diep veneuze trombose en pulmonale embolie) en preventie van recidief veneuze trombo-embolie bij volwassenen. Diemen: CVZ, 2014.
- ³ Büller HR et al. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze thromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2008.
- ⁴ Büller HR et al. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze thromboembolie en secundaire preventie van arteriële trombose. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO 2008.
- ⁵ Den Exter PL, Huisman MV. Effectiviteit en veiligheid van thuisbehandeling van patiënten met longembolie volgens de Hestia-benadering of de Hestia-Benadering plus proBNP: de Vesta-Studie. Ned Tijdschr Hematol 2012; 9: 246-8.
- ⁶ Huisman MV. Patiënten met longembolie en hemodynamische stabiliteit: onvoldoende bewijs voor routinematige trombolyse. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149 (25): 1373-75.
- ⁷ Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslag 2012.
- ⁸ Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010 Dec 23;363(26):2499-510 + supplementary appendix.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 23 maart 2015

22^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 6** **dabigatran, (Pradaxa®), 1A, uitbreiding nadere voorwaarden**

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. De geregistreerde indicatie waarvoor uitbreiding van de Nadere Voorwaarden wordt aangevraagd is: 'Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen' (EMA registratie 2014, laatste update 18/02/2015). Dabigatran bevindt zich met rivaroxaban en apixaban in een cluster op Bijlage 1A op basis van onderlinge vervangbaarheid bij de hoofdicatie atriumfibrilleren. De claim van de fabrikant is uitbreiding van de nadere
15 voorwaarden op Bijlage 2 van het op Bijlage 1A opgenomen geneesmiddel dabigatran (in een cluster met rivaroxaban en apixaban) op basis van meerwaarde van dabigatran versus vitamine-K antagonisten (VKA).

Het concept advies van het Zorginstituut is therapeutische meerwaarde ten opzichte van VKA. Overwegingen daarbij zijn dat op het primaire eindpunt (VTE/VTE-gerelateerde sterfte) en op secundaire eindpunten initiële behandeling met dabigatran en behandeling met dabigatran na eerdere antistolling non-inferieur was aan behandeling met vitamine-K
20 antagonisten. Het aantal ernstige bloedingen, ernstige of klinisch relevante bloedingen en het totaal aantal bloedingen lag tijdens de behandeling met dabigatran lager dan met warfarine. De ervaring met dabigatran is voldoende, die met VKA is ruim. De toepasbaarheid van dabigatran wordt vooral beperkt door de interacties en het ontbreken van een specifiek
25 antidotum. De toepasbaarheid van VKA wordt vooral beperkt door de smalle therapeutische breedte en de noodzaak de INR te monitoren. Het gebruiksgemak van dabigatran is groter dan dat van VKA.

FT-rapport

Discussie

30 Een WAR-lid vindt dat er wel solide bewijs is, maar dat het de vraag is of het bewijs ook geldt in de Nederlandse situatie.

In geval van een GRADE-beoordeling zou bijvoorbeeld het design van de studies gewogen moeten worden. In het geval van dabigatran zou het wenselijk zijn geweest wanneer bij de
35 non-inferieure studies een per-protocol analyse was uitgevoerd. De fabrikant heeft daarentegen een modified Intention-to-treat analysis uitgevoerd. Een WAR-lid is van mening dat de moeilijkheid in het dossier zit in het niet rechtstreeks verkrijgen van het bewijs. De vraag is of de resultaten, die in de studies te zien zijn, ook voor Nederland gelden. Het dossier geeft hier geen afdoende antwoord op. Voorbeelden hiervan zijn:

- 40 - De percentages die gegeven worden over de effectiviteit van dabigatran en warfarine opgesplitst in strata van TTR. Hieruit is niet op te maken of deze percentages in Nederland gunstiger zijn dan de gemiddelde percentages in de trial.
- In het FT-rapport staat dat de klinische effectiviteit niet afnam wanneer dabigatran uitsluitend werd vergeleken met patiënten in de warfarine-arm die goed waren ingesteld.
45 De data die dit onderbouwt is (nog) niet gepubliceerd.
- In het hoofdstuk over de ongunstige effecten staat dat niet-gepubliceerde analyses van de gepoolde dataset (RE-COVER -I en -II) uitgesplitst naar kwintielen van TTR per land verschillen in frequentie laten zien van ernstige bloedingen en van de combinatie ernstige en klinisch relevante bloedingen, voor dabigatran versus warfarine, die
50 vergelijkbaar zijn met de totale analyse. Een WAR-lid vindt dit niet duidelijk.
- In het EPAR wordt opgemerkt dat de reductie in het optreden van bloedingen consistent optreedt in de verschillende studies (ook voor de geregistreerde indicatie atriumfibrilleren), naar gelang verschillende definities van bloedingen werden gehanteerd en naar locatie (met uitzondering van intra-oculaire bloedingen, die echter zeldzaam
55 waren). Een analyse naar 'kwaliteit van de INR-controle' (TTR) liet zien dat bloedingen vooral optraden bij patiënten met slechte INR-controle (TTR,40%), maar voordeel voor dabigatran vs. warfarine bleef bestaan als deze groep werd uitgesloten. In tabel 2a en

tabel 2b staan de verschillen in bijwerkingen tussen dabigatran en warfarine. Gelden deze verschillen ook voor Nederland?

De RE-SONATE-studie is een placebo gecontroleerde studie. Een WAR-lid merkt op dat het minder relevant is om deze in de beoordeling te betrekken omdat vooral op basis van de RE-COVER-studie het besluit over de therapeutische waarde moet worden genomen.

Bij de conclusie over gebruiksgemak moet worden toegevoegd dat bij VKA de therapietrouw mogelijk gunstig wordt beïnvloed door frequente monitoring..

Een WAR-lid kan zich niet vinden in de concept-conclusie therapeutische meerwaarde ten opzichte van vitamine K-antagonisten. De onderbouwing hierbij is dat het om grote non-inferieure studies qua effectiviteit en veiligheid gaat, waarbij vooraf een non-inferiority marge was gedefinieerd. Deze marge wordt in de studies net gehaald. Het WAR-lid is van mening dat uit de studies naar voren komt dat dabigatran statistisch gelijk is aan de vitamine K-antagonisten. De lagere incidentie van majeure bloeding vindt het WAR-lid niet doorslaggevend voor de conclusie therapeutische meerwaarde. Daarbij speelt ook het ontbreken van een lange termijn benefit-risk een rol.

Een WAR-lid stelt voor om voor de NOAC- en voor de VKA-groep de fabrikant te vragen uit te rekenen wat het 'number needed to treat' en 'number needed to harm' gecorrigeerd voor effect c.q. bijwerkingen is en deze gegevens ook te laten meewegen in de beoordeling.

Bij een eerdere beoordeling voor de therapeutische waarde van dabigatran voor atriumfibrilleren was de WAR van mening dat een aangetoond voordeel qua intracraniale bloedingen zwaarder moet wegen dan een nadeel qua gastro-intestinale bloedingen en dit heeft destijds bijgedragen tot het oordeel 'therapeutische meerwaarde'. Het Zorginstituut geeft aan dat vanwege de consistentie deze beoordeling mee moet wegen bij het voorliggende WAR-advies voor de uitbreiding van de nadere voorwaarden van dabigatran.

Kan het bloedingsrisico bij patiënten met DVT/PE zonder meer ten opzichte van atriumfibrilleren vergeleken worden? Een WAR-lid is van mening dat de risico's bij boezemfibrilleren anders liggen dan bij DVT. Tevens is de effectiviteit van dabigatran op basis van de studies niet goed aangetoond. Een vergelijking met de eerdere beoordeling vindt het WAR-lid daarom niet opgaan. Het WAR-lid pleit voor gelijke waarde.

Bij de nierfunctie zou de stollingsmaat bij het gebruik van het middel op de lange termijn kunnen veranderen. Dit zou moeten worden gemonitord. Een WAR-lid mist deze gegevens in het dossier van de fabrikant.

FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

De WAR wil graag nadere informatie, zoals deze in de discussie is geformuleerd, voordat zij een advies uitbrengen. Besloten wordt de rapporten, zonder een oordeel over de therapeutische waarde, aan de fabrikant te sturen en om de aanvullende informatie te vragen.

KCR

Inleiding

Op dit moment zijn ook twee andere NOACs goedgekeurd voor deze specifieke indicatie en daar is in deze KCR ook door de fabrikant al rekening mee gehouden. Voor de indicatie atriumfibrilleren is er door de fabrikant een prijs-volumedeal gesloten met VWS en daarom heeft de fabrikant in het dossier ook een aantal scenario's met verschillende prijzen toegevoegd. Tevens is de verwachting van de fabrikant dat een groot deel van de patiënten langer dan zes maanden met het middel wordt behandeld. Echter het precieze aantal patiënten kan de fabrikant niet aangeven. Op basis van deze gegevens zijn er vier scenario's opgesteld waarmee is gerekend.

FE-rapport

Inleiding

De aanvrager claimt dat dabigatran een kostenbesparend geneesmiddel is met als gevolg een dominante ICER (meer QALYs en minder kosten). Op dit moment is de FE-analyse nog van onvoldoende methodologische kwaliteit, vooral vanwege onduidelijkheden in de analyse techniek en de onderbouwing van de inputgegevens. Het is bijvoorbeeld onduidelijk hoe de gastro-intestinale bloedingen zijn meegenomen in de analyse en zijn alleen productiviteitsverliezen voor INR monitoring meegenomen terwijl die bij andere events ook van belang zijn. Bovendien heeft de aanvrager veel aandacht voor de secundaire preventie en de daarbij langer durende behandeling met dabigatran, terwijl de optimale behandelduur nog onduidelijk is. Hierdoor ontstaat het idee dat de voordelen van behandeling met

dabigatran worden benadrukt, maar dat de nadelen minder systematisch worden beschreven.

FE-rapport

Discussie

5 In het model zijn alleen de productiviteitsverliezen meegenomen die gerelateerd zijn aan INR monitoring, terwijl de productiviteitsverliezen bij sterfte of na een ernstige bloeding niet zijn meegenomen. Een WAR-lid geeft aan dat dit in het nadeel van de fabrikant werkt en dit bij de resultaten niet tot extra kosten leidt.

10 In het model zijn verschillende aannames gedaan en deze aannames zijn niet allemaal meegenomen in de gevoeligheidsanalyses. Een WAR-lid geeft aan dat hierdoor de aannames speculatief zijn en kan zich vinden in de kritiek van het Zorginstituut die in zijn eindconclusie aangeeft dat het onduidelijk is waarom dit is gedaan.

15 Uit het dossier komt niet naar voren uit welk land de gebruikte data uit de RECOVERY-studies, voor het berekenen van de utiliteiten en het zorggebruik, vandaan komt en is niet voldoende onderbouwd of deze data representatief zijn voor Nederland.

Een WAR-lid stelt voor om bij de incrementele en totale effecten te vermelden dat de kosten per patiënt zijn berekend.

20 Met betrekking tot de analyse techniek moet aan de fabrikant gevraagd worden waarom de patiënten in het model stromen 3 maanden na het index event in plaats van direct na het index event.

Na 24 maanden (6 + 18) is de kans op sterfte na een ernstige bloeding nul. Bij dabigatran is de kans op sterfte in geval van een ernstige bloeding na 6 maanden nul. Bij de VKA is er nog wel een kans op sterfte na een bloeding. Dit staat niet goed verwoord bij de eindconclusie van de inputgegevens en de vergelijkende behandeling.

25 De kansen (probabiliteiten) op het krijgen van een recidief VTE hebben een normale verdeling in het model, terwijl alle andere kansen een bèta-verdeling hebben. Het is niet duidelijk gemaakt waarom dit het geval is. Het Zorginstituut zoekt na of deze opmerking klopt en zal dit anders proberen te verwoorden.

30 Er is een inconsistentie in de beschrijving van verdeling van geslacht in het FT- en FE-rapport. Een WAR-lid geeft aan dat dit een kleine onnauwkeurigheid kan geven wanneer geslacht samenhangt met utiliteiten en productiviteit.

Een WAR-lid geeft aan dat de puntschatting van de kans op een chronische ziekte na een acuut coronair syndroom is aangegeven niet valt binnen de opgegeven range die is gebruikt voor de gevoeligheidsanalyse.

35 KCR

Discussie

In tabel 1 staat een foute optelling. Hier staat 22.283 nieuwe patiënten in 2016. Dit moeten 23.283 zijn.

40 Een WAR-lid stelt voor om de opmerking in het hoofdstuk substitutie die luidt: 'wanneer er wordt uitgegaan van een verdeling van 80% acenocoumarol en 20% fenprocoumon bedraagt het gewogen gemiddelde van de kosten voor VKA €0,04 per 30 dag' in de kostenparagraaf op te nemen.

45 In de inleiding over de incidentie is het niet duidelijk of dit per patiënt per jaar is. Een WAR-lid stelt voor om dit te verduidelijken. Tevens is niet duidelijk op welke wijze het Zorginstituut is gekomen tot de startgetallen waarvan de incidentie is afgeleid.

FE-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

50 De concept conclusie van de WAR is dat de kosteneffectiviteitsanalyse van dabigatran bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

KCR

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

55 Het voorlopige advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat rekening houdend met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30%, waarvan een derde hiervan voor dabigatran, en 100% therapietrouw zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran etexilaat (Pradaxa®) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €414 duizend tot €1,3 miljoen per jaar in 2017. Hierbij bestaat er wel onzekerheid over de marktpenetratie van NOACs en de specifieke verdeling van de markt onder de NOACs en is

er enige onduidelijkheid over de prijs van dabigatran. Dit is deels ondervangen door gebruik te maken van een tweetal verschillende scenario's voor de prijs van dabigatran.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 18 mei 2015
24^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 5

5 **dabigatran etexilaat (Pradaxa®), 1A**

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De conceptrapporten zijn zonder een concept conclusie aan de te consulteren partijen gestuurd. Aan de fabrikant zijn een aantal aanvullende vragen gesteld. Naar aanleiding van de antwoorden is het voorstel van het Zorginstituut therapeutische meerwaarde ten opzichte van VKA.

Discussie

De referent kan zich vinden in de aangepaste rapporten en is het eens met de therapeutische meerwaarde ten opzichte van VKA.

15 Een WAR-lid kan zich ook in de conclusie therapeutische meerwaarde vinden. De non-inferiority-studies zijn net gehaald. De publicaties laten echter een consistentie zien in de reductie van majeure bloedingen. Voor het WAR-lid geeft dit de doorslag om de conclusie meerwaarde te kunnen onderschrijven.

20 Een WAR-lid heeft een opmerking over de Number Needed to Treat die volgens de berekening van het WAR-lid op 154 uitkomt, in plaats van de 166 die in het rapport staat. Dit heeft geen effect op de eindconclusie. Besloten wordt dat dit punt buiten de vergadering bilateraal wordt afgehandeld.

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

25 Het advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat bij behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen dabigatran een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van VKA. Het advies is: Uitbreiding Nadere Voorwaarden, handhaven van dabigatran in hetzelfde cluster.

KCR en FE-rapport

30 Inleiding

De fabrikant heeft aangegeven dat verschillende genoemde variaties geen significante impact hebben op de resultaten. De uitleg over een aantal specifieke inputparameters (utiliteiten en productiviteitsverliezen) en de uitleg over hoe en welke aannames zijn meegenomen in de gevoeligheidsanalyses, deze punten worden door de fabrikant niet voldoende uitgelegd in hun dossier en in hun reactie. Echter uit de verschillende aangeleverde gevoeligheidsanalyses in de reactie blijkt dat de resultaten steeds dezelfde kant op wijzen en dus robuust zijn. Daarom is er besloten om de methodologische onderbouwing te veranderen in voldoende.

KCR en FE-rapport

40 Discussie

De referent is het eens met de voldoende voor de methodologische onderbouwing. De gevoeligheidsanalyse laat zien dat de verschillende problemen geen significante impact hebben op de uitkomst. In tabel 11 (Resultaten univariate gevoeligheidsanalyse) worden negatieve ICERs gerapporteerd. De referent stelt voor om dit uit de tabel weg te laten, omdat deze ICERs zonder extra informatie niet te interpreteren zijn en daarom geen betekenis hebben.

Het Zorginstituut kijkt, naar aanleiding van een opmerking van een WAR-lid over de door de fabrikant aangeleverde tabel 2 'Univariate gevoeligheidsanalyses bij de utiliteiten', na hoe het komt dat de resultaten bij de verschillende gevoeligheidsanalyses gelijk blijven ondanks het feit dat ze aangegeven dat ze inputgegevens veranderd hebben. Naar aanleiding van de opmerkingen van de referent worden de aantallen in tabel 1 in de KCR aangepast.

KCR en FE-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat:

- 55
- rekening houdend met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30% waarvan een derde hiervan voor dabigatran en 100% therapietrouw zal uitbreiding van de nadere voorwaarden voor dabigatran (Pradaxa®) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €414 duizend tot €1,3 miljoen per jaar in 2017.

- de methodologische onderbouwing voldoende is, dominante ICER;
- de resultaten van de gevoeligheidsanalyses laten hetzelfde beeld zien.